E2159

Gyogyszt.

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂŢII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Secretari responsabili de redacţie : prof. V. STĂNESCU
Redactor responsabil adjunct : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. Şt. TĂMĂŞDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEŞAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iaşi), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iaşi), conf. Z. FÎRŞIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OŢELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timişoara), conf. E. PUŞCARU, conf. N. ŢUCHEL, farm. R. VASILIEV

1

IANUARIE — MARTIE 1983

CONTENTS

Page

Original Works. Experimental Researches

P. Petcu, E. Bordaş, Ecaterina Andronescu, Viorica Filipaş, A. Zeic — *The Action of Xanthium species on the White Rat Prostate* . . . 1

V. Calcandi, Doina Cucu, Iosephina Calcandi, A. Moldovan, Viorica Purcărescu — *Contributions to the Study of the Acclimatization of Papaver bracteatum Lindl in Romania* 5

Agnes Blazsek-Bodó, Judit Józsa, Ilona Kiss — *Thin-layer Chromatographic Separation of Medicametous Substances of the Amitriptilin Type* 11

Crina-Maria Popa, Gh. Morait — *Contributions to the Analytical Determination of Prenylamine. New Spectrophotometric Determination Methods (Note III)* 19

Gh. Zuchi, D. Jelescu — *Spectral investigations in the Phosphoric Acid Class. III. Study of the Infrared Spectrum of Some Azoic Derivatives and Ethyl α-(N-propylamino)-0-hydroxybenzylphosphonate Derivatives* . . 27

Gh. Zuchi, V. Zotta, B. A. Garan — *Investigations in the Class of Phosphonic acids. III Acids Azoic Derivatives of α-(N-insobutylamino)-0-hidroxybenzil-etil Phosphonate* 35

Anişoara Hrişcu, E. Grigorescu, Ursula Stănescu — *Study of the Local Antiinflammatory and Photoprotective Action of Fatty Oils Obtained from Buckthorn and Roadweed Seeds* 39

Viorica Hodişan, Gh. Tibori, M. Tămaş — *Study of Ocimum basilicum L. Volatile Oils* 45

Aneta Verbuţă, Margareta Mihalache, Elena Pavlov, Gabriela Duda, Georgeta Grosu, Dona Pateli — *Contributions to the Study of Kanamycin Sulfate Ear Drops* 51

Doina Calotescu, Monica Atineu — *Contributions to the Study of Complamine Determination in Non-aqueous Medium* 59

Reviews

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8–10, Sectorul I – Telefon 13.89.73 – 14.10.71

VOLUMUL XXXI IANUARIE | MARTIE 1983

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Acțiunea extractului de Xanthium species asupra prostatei la șobolani albi

P. Petcu, E. Bordaș, Ecaterina Andronescu, Viorica Filipaș, A. Zeic

I.M.F. — Facultatea de farmacie și Institutul de igienă și sănătate publică, Cluj-Napoca

REZUMAT

Autorii prezintă rezultatele experimentale obținute pe șobolani albi cu extractul fluid total apos de Xanthium species *privind modificările morfologice la nivelul prostatei.*

În experiment s-au utilizat două forme farmaceutice diferite din speciile de Xanthium :

— extract fluid total apos și

— forma purificată

administrate intramuscular, timp de 21 de zile, în doze de 0,5 ml din soluția de 20%.

Rezultatele obținute, demonstrează o acțiune electivă a extractelor asupra prostatei, manifestată prin scăderea semnificativă a greutății și prin modificări histologice de atrofie, fără să se excludă o acțiune indirectă.

Plante medicinale
Prostata
Șobolan

Cercetările inițiate de P. Petcu și colab. (1, 2, 3) asupra unor forme farmaceutice obținute din unele specii ale genului *Xanthium*, ne-au condus la rezultate încurajatoare în ceea ce privește acțiunea lor asupra afecțiunilor urogenitale.

Studiul fito-chimic a relevat existența în compoziția chimică a genului *Xanthium* a unui complex de principii active : derivați fenilpropanoici, flavone, fitosterine, saponine triterpenice-nehemolitice, tanin-nuri și ulei volatil (3, 6), care ne-au stimulat să inițiem un studiu cu privire la posibilitatea utilizării lor terapeutice.

Cercetările experimentale efectuate de P. Petcu și colab., cu extractele obținute din *Xanthium species* (2, 5) au scos în evidență lipsa totală de toxicitate și reacții adverse, cu influență favorabilă asupra

electroliților Mg^{2+} și K^{+} din sînge, iar tratamentul efectuat cu acest extract pe 470 de subiecți suferinzi de adenom de prostată, prostatită, cistopielită și litiază renală a dat rezultate remarcabile în proporție de 80%.

Avînd în vedere aceste date, în lucrarea de față ne-am propus să urmărim acțiunea extractului de *Xanthium species* asupra prostatei la șobolani albi, în experiment subacut.

MATERIAL ȘI METODĂ

Experiențele s-au efectuat pe 40 de șobolani albi masculi cu greutatea corporală inițiată de 237±8 g, alimentați obișnuit cu hrană standard.

Extractul de *Xanthium species* s-a administrat zilnic intramuscular timp de 21 de zile în doze de 0,5 ml din soluția de 20%, înfiolat sub 2 forme :

— extract fluid total apos, ca atare și

— o formă purificată.

Animalele destinate experienței au fost împărțite în 3 loturi :

1. lot tratat cu extract fluid total apos de *Xanthium species* (15 animale) ;

2. lot tratat cu extract purificat de *Xanthium species* (15 animale) ;

3. lot martor tratat cu ser fiziologic (10 animale).

După sacrificarea animalelor, prin decapitare, s-a prelevat prostata fiecărui animal, care s-a cîntărit și raportat la 100 g greutate corporală. După cîntărirea prostatei, ea a fost fixată în formol 10%, iar secțiunile, de 7 microni, au fost colorate cu hematoxilină-eozină.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În toată perioada experimentărilor, animalele au suportat bine tratamentul aplicat zilnic cu cele două forme farmaceutice.

Rezultatele obținute în urma tratamentului cu aceste forme farmaceutice sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Greutatea animalelor și greutatea prostatei la animalele tratate cu Xanthium species și martor

Lotul	Greutatea animalelor în g	Greutatea prostatei	
		greutatea absolută în mg	greutatea în mg/100 g
I. martor	230,0±5,5	341,0±10,6	142,5±6,5
II. tratat cu extract fluid total apos de *Xanthium*	230,0±3,5	306,4±12,7**	119,5±5,8**
III. tratat cu extract purificat de *Xanthium species*	250,7±10,3	331,4±8,9*	132,4±3,7*

* = scădere semnificativă față de martor

** = scădere foarte semnificativă față de martor

Aşa cum reiese din tabel, după 21 de zile de tratament cu extract fluid total apos de *Xanthium species*, greutatea absolută a prostatei a prezentat o scădere semnificativă faţă de valorile lotului martor (306,4 mg, faţă de 341,0 mg). Greutatea prostatei raportată la 100 g greutate corporală, la animalele tratate a fost de 119,5 mg/100 g, faţă de 142,5 mg/100 g, valoare găsită la lotul martor.

Forma purificată de extract de *Xanthium species* a determinat o scădere mai puţin accentuată a prostatei, comparativ cu valorile găsite la animalele tratate cu extract fluid total de *Xanthium species* (331,4 mg, faţă de 341,0 mg). Valoarea greutăţii prostatei raportată la 100 g greutate corporală la acest lot de animale a fost de 132,1 mg/100 g, faţă de 142,5 mg/100 g, găsit la lotul martor netratat.

Examenul histologic al secţiunilor colorate cu hematoxilină-eozină, relevă o stromă mult redusă, cu atrofia epiteliului, precum şi dilatarea accentuată a acinilor (fig. 1, 2), faţă de aspectul normal găsit la lotul martor (fig. 3). Modificările morfologice obţinute au prezentat diferenţe în ceea ce priveşte acţiunea celor 2 forme farmaceutice luate in experiment. Pe baza rezultatelor obţinute putem afirma că extractele de *Xanthium* luate în studiu acţionează direct asupra organului ţintă — *prostata,* fără să fie excluse alte mecanisme de acţiune indirecte.

CONCLUZII

— Extractul fluid total apos de *Xanthium species* administrat intramuscular în doze de 0,5 ml din soluţia de 20%, timp de 21 de zile, produce o scădere semnificativă a greutăţii prostatei, cu modificări histologice care confirmă această scădere.

— Cele două forme administrate prezintă diferenţe privind acţiunea lor asupra prostatei, în special din punct de vedere histologic.

BIBLIOGRAFIE

1. PETCU P., ANDRONESCU ECATERINA, RADU A., BEDELEANU D., TĂRMURE CORNELIA, BORZA VICTORIA — Cercetări biochimice asupra speciei *Xanthium spinosum L.* Rezultatele comunicărilor la al VII-lea Congres naţional de farmacie, Bucureşti, 1979, 103—104.
2. PECTU P., ANDRONESCU ECATERINA, RADU A., PETRIŞOR G. — Tratamentul adenomului de prostată şi al sechelelor după adenomectomie cu pianta *Xanthium spinosum L,* Rezultatele comunicărilor la al VII-lea Cangres naţional de farmacie, Bucureşti, 1972, 406—407.
3. PETCU P., ANDRONESCU ECATERINA, RADU P., BORDAŞ E., CIUPE M., CHIOREANU V. — Cercetări toxicologice şi microbiologice asupra plantei *Xanthium spinosum L,* Rezultatele comunicărilor la al VII-lea Congres naţional de farmacie, Bucureşti, 1979, 507—508.
4. PETCU P., ANDRONESCU ECATERINA, CIUPE M., CHIOREANU V. — *Xanthium spinosum* — Testare microbiostatică, în lucrarea „Orientări în fitoterapie", prezentată la primul Simpozion de fitoterapie, Sebeş, 1979, 154—156.
5. PETCU P., ANDRONESCU ECATERINA, PETRIŞOR G. — *Farmacia (Buc.),* 1980, *4,* 217—221.
6. PETCU P., ANDRONESCU ECATERINA, BEDELEANU D., BORZA VICTORIA — *Stud. Cercet. Biochim.,* 1981, *1,* 85—90.
7. PETCU P., ANDRONESCU ECATERINA, BORDAŞ E. — *Viaţa med.,* 1981, *28,* 303—305.

8. STEG A. — Problémes posés par l'adenome de la prostate, *Médecine Paris*, 1971, *4*, 9—16.
9. VIOLLET G. — Expérimentation clinique d'un nouveau traitement de l'adenome prostatique, *Vie Méd.*, 1970, *43*, 3, 3 457—3.458.
10. WEMEAU, L., DELMAY et BLANCKERT J. — Le Tadenan dans l'adenome prostatique, *Vie Méd.*, 1970, *4*.

Articol intrat în redacţie la 3.XII.1981

Indicele de clasificare : 615.32 Xanthium species — 014.11—061.616.65.092.9

SUMMARY

F. Petcu, E. Bordaş, Ecaterina Andronescu, A. Zeic — THE ACTION OF *XANTHIUM SPECIES EXTRACT ON THE PROSTATE OF WHITE RATS*

The present paper reports on the experimental results obtained in white rats with a total fluid aqueous *Xanthium* extract concerning morphological changes in the prostate.

Two different pharmaceutical forms were used : — a total aqueous fluid extract, and — a purified form, both administered by intramuscular route during 21 days in doses of 0.5 ml of a 20% solution.

The results demonstrated an elective action on the prostate, manifested by decrease of its weight and atrophic histological alterations ; an indirect action is not excluded.

РЕЗЮМЕ

П. Петку, Е. Бордаш, Екатерина Андронеску, А. Зеик — ВОЗДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКТА *XANTHIUM SPECIES* НА ПРЕДСТАТЕЛЬНУЮ ЖЕЛЕЗУ БЕЛЫХ КРЫС

Авторы представляют экспериментальные результаты, полученные на белых крысах жидким полностью водным экстрактом *Xanthium species* в связи с морфологическими изменениями на уровне предстательной железы. Для опыта было использовано две различных фармацевтических формы вида *Xanthium* : жидкий полностью водный экстракт и очищенная форма которые вводились внутримышечно в течение 21 дня в дозах 0,5 мл в 20-процентном раствор. Полученные результаты демонстрируют электическое воздействие экстрактов на предстательную железу, проявляющееся значительным уменьшением веса и гистологическими атрофическими изменениями, не исключая косвенного воздействия.

Contribuţii la studiul aclimatizării speciei PAPAVER BRACTEATUM LINDL. în România

V. Calcandi, Doina Cucu, Iosephina Calcandi, A. Moldovan, Viorica Purcărescu

Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice, Bucureşti

REZUMAT

La Staţiunea experimentală Domneşti a Institutului pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice s a realizat aclimatizarea speciei Papaver bracteatum Lindl.

Dintre cele două rase aclimatizate, MH-1 şi ARYA-II, recomandăm să fie trecută în cultura mare rasa ARYA-II, mai bogată în tebaină.

Conţinutul în tebaină a diferitelor organe ale plantei la rasa ARYA-II este următorul: capsule mature, uscate (fără seminţe) 1,37—1,85%, capsule verzi, fără septuri şi seminţe) 1,16—1,38% ; rădăcini, la diferite faze de vegetaţie 0,46—1,39% ; tulpini verzi 0,13—0,51% ; frunze verzi 0,15—0,20%.

Pentru extracţia industrială a tebainei recomandăm fie recoltarea numai a capsulelor mature, uscate, fie a capsulelor verzi-slab gălbui, puţin înainte de maturitate, împreună cu jumătatea superioară a tulpinii.

Plante medicinale
România
Aclimatizare

În ultimul deceniu în literatura de specialitate din diferite ţări au apărut numeroase lucrări privitoare la *Papaver bracteatum Lindl.*, specie propusă în 1972 de Departamentul Stupefiantelor al Naţiunilor Unite din Geneva ca o sursă de tebaină, care poate fi transformată apoi în codeină.

Specia creşte în special în regiunile muntoase ale Iranului (1 500—2 000 m altitudine), dar şi în Irak, Turcia şi Caucaz. Încercări de aclimatizare s-au întreprins în diferite ţări din Europa şi alte continente.

Datorită importanţei problemei şi perspectivelor pe care le prezintă şi în ţara noastră s-au întreprins încercări de aclimatizare a acestei specii. Aceste încercări se efectuează la Facultatea de farmacie din Bucureşti, Statiunea experimentală Domneşti a Institutului pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice, Staţiunea de cercetări pentru plante medicinale şi aromatice de la Crîngu-Fundulea, precum şi la Institutul agronomic din Cluj-Napoca, în colaborare

cu Facultatea de farmacie din Cluj-Napoca. Au fost comunicate și publicate lucrări cu rezultate obținute pînă în prezent (1, 2, 6).

În lucrarea de față sînt expuse rezultatele obținute la Stațiunea Domnești în anii 1977—1982.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Materialul studiat și metoda de cultură

Semințele utilizate de noi provin din Iran și aparțin la două rase chimice : MH-I și ARYA-II.

Aceasta din urmă, descoperită de Lalezari și colab. (7) în munții Alborz, este una din rasele cele mai bogate în tebaină (în medie 3,5% în capsule) și practic lipsită de alți alcaloizi.

Însămînțarea s-a făcut fie primăvara, în martie-aprilie fie toamna, în septembrie-octombrie. Plantele semănate primăvara dau la începutul verii o rozetă de frunze. În august frunzele se îngălbenesc și dispar, pentru ca în septembrie să apară o nouă rozetă de frunze. Plantele semănate toamna răsar și încep să vegeteze, intrînd în iarnă cu 3—4 frunzulițe, iar în primăvara următoare se formează rozeta de frunze.

In anul următor formării rozetei de frunze, în prima jumătate a lunii mai, are loc înflorirea, iar în a doua jumătate a lunii fructificarea. În a doua jumătate a lunii iunie capsulele sînt mature, uscate.

Specia s-a adaptat bine în condițiile pedoclimatice de cîmpie ale Stațiunii Domnești, la cîțiva kilometri vest de București, indivizii aflați în anul V de vegetație dînd încă o rozetă viguroasă de frunze și capsule cu conținut ridicat de tebaină. Singura fază destul de sensibilă din ciclul de dezvoltare al plantei este aceea de la începutul dezvoltării, de la încolțirea seminței pînă la formarea rozetei de frunză, după care planta devine viguroasă.

Rezultatele obținute de noi se referă la următoarele culturi de *P. bracteatum* :

a) Rasa ARYA-II, cultură obținută din semințe provenite din Iran și cercetată în anul II, III, IV și V de vegetație.

b) Rasa MH-1, cultură obținută din semințe provenite din Iran și cercetată în anul II. III, IV și V de vegetație.

c) Rasa ARYA-II, cultură obținută din semințe recoltate la Stațiunea Domnești și cercetată în anul II de vegetație.

METODOLOGIA ANALITICĂ

Uscarea materialului vegetal recoltat în vederea dozării tebainei a fost realizată la diferite temperaturi, după cum va fi arătat mai departe.

Pentru extracție am utilizat o tehnică bazată pe procedeul descris de Fairnbairn și Helliyell (4), care utilizează ca solvent de extracție acidul acetic 5%.

Pentru cromatografie am utilizat ca adsorbant Silicagel GF 254 (tip 60) Merck, iar ca developant amestecul toluen-acetonă-metanol-amoniac 25%, 45 : 45 : 7 : 3.

Eluția tebainei de pe cromatoplacă și dozarea prin determinarea extincției la $\lambda = 285$ nm am realizat-o după o tehnică bazată pe procedeul descris de Fairnbairn și Hakim (3).

Calcularea conținutului în tebaină am făcut-o față de valoarea $E^{1cm}_{1\%} = 261$, verificate de noi cu tebaină pură.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

O problemă importantă care ne-a preocupat a fost aceea dacă specia *Papaver bracteatum* cultivată în țara noastră conține o cantitate suficient de mare de tebaină, pentru a face rentabilă utilizarea ei în industrie și dacă nu cumva are loc o degradare a acestui conținut la plantele cultivate, de la un an la altul, sau de la o generație la alta.

Rezultatele obținute în anul 1982, la plantele din anul V de vegetație, în comparație cu rezultatele obținute în anii anteriori și expuse în tabelul I arată că nu are loc o scădere a conținutului în tebaină odată cu îmbătrînirea plantei, rezultatele mai slabe din 1980 și 1981 fiind datorate probabil verilor ploioase din acești ani. Conținutul nu scade nici de la o generație la alta, plantele provenite din semințe recoltate din culturile de la Stațiunea Domnești în 1980 fiind în 1982 chiar mai bogate în tebaină decît plantele-mamă.

Tabelul I

Conținutul în tebaină % + la capsulele mature, uscate, în cursul anilor 1979—1982

Rasa	Originea semințelor	Anul II (1979)	Anul III (1980)	Anul IV (1981)	Anul V (1982)	Ânul II (1982)
MH—1	Iran	1,22	1,16	0,91	1,36	
ARYA—II	Iran	1,64	1,45	1,37	1,73	
ARYA—II	Domnești rec. 1980					1,85

* Raportat la produsul lipsit de umiditate

Am cercetat, de asemenea, conținutul în tebaină al diferitelor organe sau părți ale plantei. Rezultatele sînt redate în tabelul II.

Aceste rezultate, împreună cu altele, nemenționate în tabel, ne permit să tragem următoarele concluzii :

Capsulele sînt organul cel mai bogat în tebaină. Alcaloidul este localizat mai ales în peretele capsulei și mult mai puțin în septurile formate din concrețierea carpelelor. Semințele sînt practic lipsite de tebaină. Discul stigmatului are un conținut în tebaină destul de ridicat. La un lot de capsule mature, uscate, fără semințe, cu un conținut de 1,36%, peretele capsulelor a conținut 1,44%, iar discul stigmatului 1,60%.

Spre deosebire de unele date din literatură (5, 7) rezultatele noastre arată că cel mai ridicat conținut îl au capsulele mature, uscate și nu capsulele verzi-gălbui, puțin înainte de maturitate. Menționăm că noi am dozat tebaina în capsulele uscate fără semințe și în capsulele verzi fără septuri și semințe.

În ceea ce privește modul de uscare al capsulelor, cele mai bune rezultate le dă temperatura de 100—105°, preconizată de Fairbairn și

Tabelul II

Conținutul de tebaină (%)+ al diferitelor părți ale plantei

Cultura și lotul	Rasa	Organul	Faza de vegetație	Modul de uscare	Tebaină
A_1	ARYA—II	Capsule verzi	Anul II, 10 zile de la înflorire	75 min. la 100—105°	1,36
A_1	ARYA—II	Septuri cu semințe	Anul II, 10 zile de la înflorire	4 zile la temp. camerei apoi 3 ore la 3 la 40—45°	0,24
B_1	MH—1	Capsule verzi slab gălbui	Anul II, 30 zile de la înflorire	75 min. la 100—105°	0,27
B_1	MH—1	Tulpini de la prima frunză pînă la capsulă	Anul II, 30 zile de la înflorire	75 min. la 100—105°	0,24
A_2	ARYA—II	Capsule verzi — slab gălbui	Anul II, 30 zile de la înflorire	2 ore la 100—105° (tăiate în 2), apoi 15 ore la 40—45°	1,38
A_2	ARYA—II	Tulpini, de la prima frunză pînă la capsulă	Anul II, 30 zile de la înflorire	90 min, la 100—105° (tăiate în 2—4)	0,51
A	ARYA—II	Capsule mature, uscate	Anul II, maturitatea capsulelor	Naturală, pe plantă, apoi 20 ore la 40—45°	1,64
A	ARYA—II	Tulpini uscate jumătatea superioară	Anul II, maturitatea capsulelor	Naturală, pe plantă, apoi 20 ore la 40—45°	0,11
A	ARYA—II	Tulpini uscate jumătatea inferioară	Anul II, maturitatea capsulelor	Naturală, pe plantă, apoi 20 ore la 40—45°	0,6
A	ARYA—II	Frunze uscate pînă la înegrite	Anul II, maturitatea capsulelor	Naturală, pe plantă, apoi 20 ore la 40—45°	0,02
B	MH—1	Capsule mature, uscate	Anul II, maturitatea capsulelor	Naturală, pe plantă, apoi 20 ore la 40—45°	1,22
B	MH—1	Tulpini uscate, jumătatea superioară	Anul II, maturitatea capsulelor	Naturală, pe plantă, apoi 20 ore la 40—45°	0,12
B	MH—1	Tulpini uscate jumătatea inferioară	Anul II, maturitatea capsulelor	Naturală, pe plantă, apoi la 20 ore la 40—45°	0,02
A_3	ARYA—II	Tulpini	Anu. IV, faza de boboci	2 1/4 ore la 100—105°	0,13
A_3	ARYA—II	Frunze de rozetă	Arul IV, faza de boboci	2 ore, la 100—105°	0,15
A_3	ARYA—II	Rădăcini	Anul IV, faza de boboci	6 zile la temp, camerei, apoi 3 ore la 40—45°	1,39
B_2	MH—1	Rădăcini	Anul II, după uscarea tulpinii	4 zile la temperatura camerei, apoi 12 ore la 40—45° (tăiată în rondele)	0,30
A_4	ARYA—II	Rădăcini	Anul II, dupa uscarea tulpinii	4 zile la temp. camerei (tăiate în rondele), apoi 12 ore la 40—45°	0,46
B_3	MH—1	Rădăcini	Anul II, toamna, după apariția unei noi rozete de frunze	2 zile la temp camerei (tăiate), apoi, 16 ore la 40—45°	0,51
A_5	ARYA—II	Rădăcini	Anul II, toamna, după apariția unei noi rozete de frunze	2 zile la temp. camerei (tăiate) apoi 16 ore la 40—45°	0,95
$C_1—C_{14}$	ARYA—II	Capsule mature, uscate	Anul II, maturitatea capsulelor	Naturală, pe plantă, apoi 20 ore la 40—45°	1,37—2,08
C	ARYA—II	Capsule mature, uscate	Anul II, maturitatea capsulelor	Naturală, pe plantă, apoi 20 ore la 40—45°	1,85

* Raportat la produsul lipsit de maturitate

Heliiwell (4), uscînd capsulele întregi sau tăiate în două. Dacă capsulele sînt tăiate mărunt și uscate la aceeași temperatură, are loc o scădere a conținutul în tebainâ, scăderea fiind mai mare dacă capsulele tăiate mărunt sînt menținute 5 zile la temperatura camerei și apoi 3 ore la 45°.

Rădăcina este al doilea organ al plantei bogat în tebainâ. Conținutul cel mai ridicat se află înainte de înflorire, el scade enorm după fructificare, pentru a crește din nou toamna, după apariția unei noi rozete de frunze.

Uscarea rădăcinilor am preferat să o facem la temperatura camerei pînă ce devin sfărîmicioase, apoi la etuvă la 40—45°. Uscarea la temperaturi ridicate nu ne-a dat rezultate concludente : conținutul în tebainâ a fost uneori puțin mai ridicat, alteori puțin mai scăzut.

Tulpina conține cantități apreciabile de tebainâ, în faza cînd capsulele sînt încă verzi. La maturitatea capsulelor tilpinile uscate conțin însă numai cantități neînsemnate de tebainâ.

Frunzele conțin numai cantități mici de tebainâ.

Datele obținute de noi ne permit să facem următoarele propuneri de valorificare a speciei *Papaver bracteatum* :

Ambele rase de *Papaver bracteatum*, MH-1 și ARYA-II conțin practic un singur alcaloid tebaina.

Conținutul în tebainâ este însă sensibil mai ridicat la rasa ARYA-II — deși nu atinge valorile din regiunea sa de origine — și numai această rasă, trebuie extinsă în cultura mare.

Deoarece cultura acestei specii prezintă unele dificultăți în primele stadii de dezvoltare și în plus planta nu înflorește în primul an, iar conținutul cel mai mare de tebainâ se află în capsule, este convenabil ca planta să fie tratată ca multianuală, recoltînd în fiecare an părțile aeriene bogate în tebainâ, iar eventual în ultimul an și rădăcinile.

În ceea ce privește părțile aeriene, se pot adopta două moduri de recoltare :

a) Să se recolteze numai capsulele mature, uscate, materia primă cea mai concentrată în tebainâ.

De exemplu, luînd datele anului 1982, la plantele din anul II de vegetație, capsulele fără semințe au avut un conținut de 1,85%, iar dacă s-ar utiliza împreună cu semințele conținutul ar fi de cca 1,20%. Această materie primă prezintă avantajul unei mari economii de energie, solvenți de extracție, manoperă, etc. În schimb, nu este utilizată cea mai mare parte din cantitatea de tebainâ aflată în părțile aeriene ale plantei, avînd în vedere dimensiunile reduse ale capsulei.

b) Să se recolteze capsulele verzi-gălbui, cu puțin înainte de maturare, împreună cu jumătatea superioară a tulpinii, sau chiar cu toată tulpina, pînă la prima frunză caulinară. În acest caz se consumă mai multă energie pentru uscare și extracție și mai mult solvent, materia primă fiind mai săracă în tebainâ. De asemenea mai multă manoperă. În schimb se va valorifica cea mai mare parte a tebainei aflată în părțile aeriene ale plantei. Restul de tebainâ se află în frunze, care au masă foarte mare și conținut scăzut și nu este rentabil să fie valorificate.

Un calcul economic riguros va arăta care din cele două moduri de lucru este mai rentabil.

CONCLUZII

1. A fost realizată aclimatizarea speciei *Papaver bracteatum Lindl.* la Staţiunea experimentală Domneşti a Institutului pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice.

2. Dintre cele două rase aclimatizate, MH-I şi ARYA-II, se recomandă trecerea în cultura mare a rasei ARYA-II, mai bogată în tebaină.

3. Conţinutul în tebaină al diferitelor organe ale plantei la rasa ARYA-II este următorul : capsule mature, uscate (fără seminţe) : 1,37—1,85%, capsule verzi (fără septuri şi seminţe) : 1,16—1,38%, rădăcini la diferite epoci de vegetaţie : 0,46—1,39% ; tulpini verzi 0,13—0,51% ; tulpini uscate, jumătatea superioară 0,11% ; tulpini uscate, jumătatea inferioară 0,06% ; frunze verzi : 0,15—0,20%.

4. Pentru extracţia industrială a tebainei recomandăm cultivarea speciei ca plantă multianuală, de la care să se recolteze anual fie numai capsulele mature, uscate, fie capsulele verzi-slab gălbui, puţin înainte de maturitate, împreună cu jumătatea superioară a tulpinii.

5. Specia *Papaver bracteatum* aclimatizată în ţara noastră poate reprezenta o materie primă valoroasă pentru extracţia tebainei, în vederea semisintezei codeinei.

BIBLIOGRAFIE

1 CIULEI I., IONICA A., VERNESCU M., CALCANDI I., CUCU D., MOLDOVAN A., CALANDI V., MICSOIU I. — Contribuţii la studiul compoziţiei chimice a speciei *Papaver bracteatum Lindl.* în curs de aclimatizare în România, Comunicare la al VII-lea Congres naţional de farmacie, Bucureşti, 1979.

2. CIULEI I., PALADE M., GOLICIU C., FRUNZA E., IACOB M. — *Farmacia (Buc.)*, 1982, *30*, 75—84.

3. FAIRBAIRN J. W., HAKIM F. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1973, *25*, 353—358.

4. FAIRBAIRN J. W., HELLIWELL K. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1975, *27*, 217—221.

5. FAIRBAIRN J. W., HELLIWELL K. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1977, *29*, 65—69.

6. IONICA A., CALCANDI V., CALCANDI I., VERNESCU M. — Recherches préliminaires sur la Papaver bracteatum Lindl. acclimaté en Roumanie, Al. VI-lea Congres balcanic de farmacie, Atena, 1978.

7. LALEZARI I., NASSERI P., ASGHARIAN R. — *J. Pharm. Sci.*, 1974, *63*, 1331.

Articol intrat în redacţie la 2.X.1982.

Indicele de clasificare : 615.32 Papaver bracteatum L.

SUMMARY

V. Calcandi, Doina Cucu, Iosephina Calcandi, A. Moldovan, Viorica Purcărescu — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE ACCLIMATIZATION OF *PAPAVER BRACTEATUM LINDL.* IN ROMANIA.

The species *Papaver bracteatum Lindl.*, was acclimatized in the Domneşti Experimental Station of the Institute for the State Control of Drugs and Pharmaceutical Research.

The authors recommend the wide spread cultivation of the ARYA-II subspecies tested.

The following thebaine content was found in the ARYA-II plant : in the dry mature capsule (without seeds) 1.37—1.85%, in the green capsule (without septa and seeds) 1,16—1.38%, in the roots in various growth phases 0.46—1.39%, in the green stems 0.13—0.51%, in the green leaves 0.15—0.20%.

For the commercial extraction of thebaine it is recommended to pick only the mature dry capsule, or the yellowish-green capsules slightly before maturity together with the upper half of the stem.

Separarea cromatografică în strat subțire a substanțelor medicamentoase de tipul amitriptilinei

Agnes Blazsek-Bodó, Judit Józsa, Ilona Kiss

I.M.F., Facultatea de farmacie, Tîrgu Mureș

REZUMAT *În vederea identificării și separării cromatografice a medicamentelor antidepresive triciclice s-au studiat diferite amestecuri de solvenți. Pe strat de silicagel G amestecul bazic compus din benzen-acetonă-NH_3 25% (50 : 10 : 1) asigură separarea amitriptilinei (Rf=0,40) de metabolitul său, nortriptilina (Rf= 0,15). Cu solventul acid $CHCl_3$-metanol-acid acetic glac (70 : 20 : 10) se separă atît amitriptilina (Rf=0,72), nortriptilina (Rf= 0,79), cît și doxepina (Rf=0,64). Identificarea spoturilor separate se realizează cu reactivul Dragendorff și H_2SO_4, su o sensibilitate de 1 μg ; pulverizat cu $HClO_4$ 20% în amestec de etanol-apă (1 : 1), sensibilitatea determinării este de 0,2 μg, constatînd o fluorescență caracteristică a compușilor separați (amitriptilina, nortriptilina fluorescență portocalie, iar doxepina galbenă-verzuie). Reactivul $Ce(SO_4)_2$ în H_2SO_4 formează cu substanțele separate spoturi de fluorescență galbenă (amitriptilina, nortriptilina), respectiv violetă (doxepina), avînd sensibilitatea de 0,2 μg. În intervalul de concentrație cuprins între 0,2— 10 μg, utilizînd reactivul de $HClO_4$, conform curbei de etalonare, este posibilă aprecierea cantității de substanță separată. Metoda cromatografică propusă permite decelarea acestor medicamente din forme farmaceutice, precum și separarea acestora de metaboliții lor, din material biologic.*

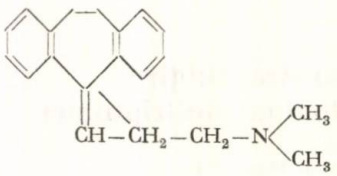
Antidepresive
Cromatografie cu straturi subțiri

Structura chimică apropiată a substanțelor medicamentoase antidepresive, respectiv a metaboliților lor, asigură și o comportare chimică asemănătoare, fapt pentru care, în scopul dozării individuale ale unor amestecuri, în literatura de specialitate sînt prevăzute metode gazcromatografice sau metode cromatografice la înaltă presiune (HPLC (1—7). O evaluare cantitativă poate fi realizată și după separarea cromatografică în strat subțire sau pe hîrtie, a acestor substanțe prin metode densitometrice (8, 9).

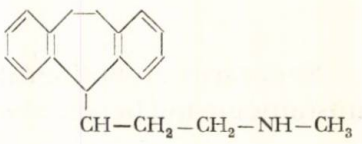
Separarea și identificarea cromatografică pe hîrtie sau în strat subțire prezintă însă importanță în primul rînd din punct de vedere calitativ, realizîndu-se astfel separarea principiului activ de metaboliți sau de unele substanțe de descompunere. Metoda cromatografică asigură și o sensibilitate mare a determinării. Din grupa medicamentelor

antidepresive triciclice am realizat separarea și identificarea Amitriptilinei, Nortriptilinei și a Doxepinei, respectiv separarea acestor substanțe de metaboliții lor. De fapt Nortriptilina poate fi considerată ca un metabolit de demetilare a Amitriptilinei ; iar Dexopina diferă prin atomul de oxigen prezent în hepatociclu.

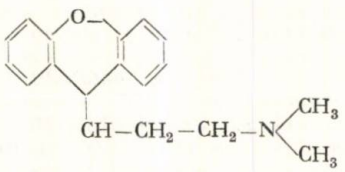
demetilare



Amitriptilina (Teperin)



Nortriptilina



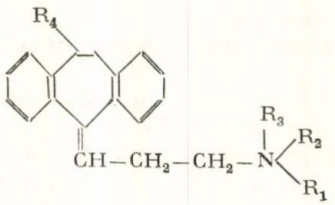
Doxepina

În afara substanței monodemetilate, în organism se formează și alți produși, recapitulați în tabelul 1 (16).

Lucrînd pe strat Kieselgel G, în scopul separării acestor substanțe, s-au propus amestecurile de solvenți trecuți în tabelul II.

Tabelul I

Structura și denumirea metaboliților Amitriptilinei



Substanțe	R_1	R_2	R_3	R_4
Amitriptilina	CH_3	CH_3	—	H
Cis-10-hidroxiamitriptilina	CH_3	CH_3	—	OH
Trans-10-hidroxiamitriptilina	CH_3	CH_3	—	OH
Amitriptilin-N-oxid	CH_3	CH_3	O	—
Nortriptilina	CH_3	H	—	H
Cis-10-hidroxinortriptilina	CH_3	H	—	OH
Trans-10-hidroxinortriptilina	CH_3	N	—	OH
Desmetilnortriptilina	H	H	—	—

Tabelul II

Solvenţi utilizaţi pentru separarea medicamentelor antidepresive triciclice

Nr. crt.	Solvent	Raport	Bibliografie
1	Benzen-acetonă	(4 : 1)	(12)
2	Benzen-dioxan-NH_3(25 %)	(12 : 17 : 1)	(16)
3	$CHCl_3$-acetonă	(75 : 5)	(12)
4	$CHCl_3$-i propanol-H_2O—NH_3(25%)	(35 : 30 : 3 : 0,3)	(13)
5	$CHCl_3$-metanol-acid acetic glacial	(70 : 20 : 10)	(9, 10)
6	$CHCl_3$-etanol-acid acetic glacial	(5 : 1 : 1,5)	(8)
7	Acetat de butil-acetonă-n butanol-NH_3(25 %)	(5 : 5 : 3 : 1)	(11,14,15)
8	Benzen-acetonă-NH_3 (25 %)	(50 : 10 : 1)	(11,14,15)
9	Metanol-acetonă-benzen	(16 : 44 : 40)	(11,14,15)

Pe baza azotului terţiar din catena laterală, medicamentele triciclice pot fi identificate cu reactivii alcaloizilor (reactivul Dragendorff, K_2 (PtJ_4) sau pe baza fluorescenţei obţinute după pulverizarea cromatogramei cu substanţe oxidante (soluţie de $HClO_4$ sau Ce^{4+}).

In studiul prezent, privind separarea cromatografică a substanţelor medicamentoase antidepresive triciclice, am urmărit atît aspectul calitativ, cît şi realizarea unei posibilităţi de determinare cantitativă a substanţelor separate.

REACTIVII UTILIZAŢI ŞI METODA DE LUCRU

— Strat de Kieselgel G (Merck)
— DC Fertigplatte, Kieselgel 60 (Merck)
— Solvenţii nr. 4, 5, 6, 7, 8, 9, din tabelul II
— Reactivul Dragendorff după Thies, Reuther şi Vágujfalvi (17, 18)
18)
— Reactiv $Ce(SO_4)_2$ (6,25 g $Ce(SO_4)_2$ se dizolvă în 76 ml H_2SO_4 conc. şi 174 ml apă
— Reactivul $HClO_4$ 20% dizolvat în amestec de etanol-apă (1 : 1)
— Reactiv $K_2(PtJ_4)$ preparat după Stahl
— Lampă de guarz analitică.

Cromatografierea s-a realizat pe plăci fără activare prealabilă, fiind însă saturate înaintea migrării cu vaporii solventului timp de 20 de minute. Distanţa de migrare : 15—18 cm. Înaintea pulverizării cu reactivul de identificare, excesul de solvent s-a îndepărtat prin încălzire la 80°C.

Folosind pentru identificarea spoturilor separate reactivul de $Ce(SO_4)_2$ sau $HClO_4$, cromatograma pulverizată se încălzeşte la etuvă, la 80°C, timp de 2—5 minute. Amitriptilina şi Nortriptilina prezintă o fluorescenţă galbenă, iar Doxepina dă o fluorescenţă violetă cu reactivul de $Ce(SO_4)_2$. Pulverizînd cu $GClO_4$ Amitriptilina şi Nortriptilina prezintă o fluorescenţă portocalie, iar Doxepina galbenă-verzuie. Sensibilitatea identificării este de 0,2 μg. Sensibilitatea identificării cu reactivul Dragendorff este de 1 μg, iar cu $K_2(PtJ_4)$ 0,5 μg.

DISCUȚIA REZULTATELOR

Separarea cromatografică a celor trei substanțe studiate (Amitriptilina-(Ami), Nortriptilina (Nor), Doxeprina-(Dox)) s-a realizat atît din substanțe pure, cît și din forme farmaceutice (Teperina, Amitriptilina, Sinquan). Metoda elaborată corespunde și pentru separarea acestor medicamente și a metaboliților din lichide biologice. Din cauza cantităților mici de substanță ce se elimină din organism (1 μg) după tratamentul cu aceste medicamente antidepresive — doza terapeutică pentru o dată este de 25—50 mg —, am studiat sensibilitatea reacțiilor de identificare, în scopul folosirii reactivului cu sensibilitatea maximă.

Datele comparative ale valorilor R , utilizînd diferiți solvenți de migrare, sînt menționate în tabelul III.

Tabelul III

Valorile R_f și R_f ale Amitriptilinei, Nortriptilinei și ale Doxepinei

Solvent din tabelul I	Substanța R_f		ΔR_f
4	Ami :	0,76	
	Dox :	0,72	0,04
	Nor :	0,46	0,26
5	Nor :	0,79	0,07
	Ami :	0,72	0,08
	Dox :	0,64	
6	Nor :	0,72	0,08
	Ami :	0,66	0,04
	Dox :	0,60	
7	Nor :	0,27	0,31
	Ami :	0,58	0,07
	Dox :	0,51	
8	Nor :	0,094	0,25
	Dox :	0,34	0,12
	Ami :	0,26	
9	Nor :	0,26	0,49
	Ami :	0,75	

În fig. 1 am reprezentat cromatograma substanțelor separate din drajeurile de Teperin, Amitriptilină (Fabrica Terapia, Cluj-Napoca) și Sinquan (cu conținut de Doxepină), respectiv substanțele etalon.

Prin cromatografierea unor cantități crescînde de Amitriptilină se constată o relație directă între mărimea spotului și concentrația substanței studiate în intervalul de 0,2—2 μg, identificarea realizîndu-se cu $HClO_4$ la lumnia U.V. Aceeași experiență am repetat-o prin extracția unor cantități crescînde de Amitriptilină adăugată la urină, constatînd la cantități identice aceeași mărime a spoturilor separate, ca și în cazul etalonului (fig. 2). În vederea evaluării cantitative a substanțelor separate pe cromatoplăci, am determinat suprafața fiecărui spot, trasînd curba de etalonare, suprafața spoturilor (mm^2), în funcție de con-

centrația (μg) Amitriptilinei și Nortriptilinei (fig 3). Calculul statistic arată o corelație bună, coeficientul de corelație, atît în cazul Amitriptilinei (r=0,988), cît și în cel al Nortriptilinei (r=0,968), fiind semnificativ. Ecuațiile dreptelor de regresie pentru curba *a* din fig. 3 : $y = (24,92 \pm 3,84) \cdot X + (2,33 \pm 4,22)$, $S_0 = \pm 5,98$, iar pentru curba

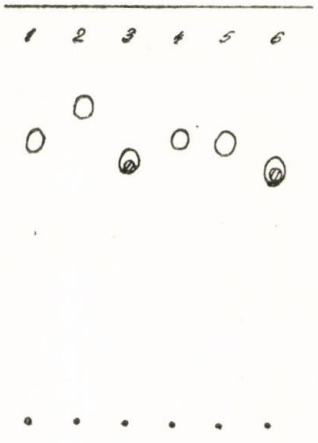


Fig. 1.

Fig. 1. – Cromatograma Amitriptilinei a Nortriptilinei și a Doxepinei din forme farmaceutice.

1-Amitriptilină ; *2*-Nortriptilină ; *3*-Doxepina ; *4*-Teperin ; *5*-Amitriptilină drajeuri ; *6*-Sinquan.

Fig. 2. – Cantități crescînde de Amitripilină (între 0,2–5 ug
a-soluție etalon ; *b*-reextracție din urină.

Fig. 3. – Curba de etalonare a determinării cantitative a Amitriptilinei (a) și a Nortriptilinei (b), pe baza suprafeței spoturilor (între 0,2–2 ug).

b : $y = (28,33 \pm 2,29) \cdot X + (3,62 \pm 2,52)$, $S_0 = \pm 3,57$. Curbele de etalonare, precum și calculul statistic dovedesc că există o posibilitate a aprecierii cantităților de Amitriptilină și a metabolitului său, Nortriptilina, separate pe cromatogramă.

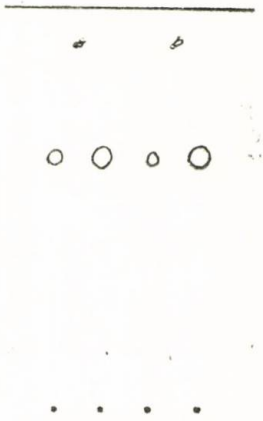


Fig. 2.

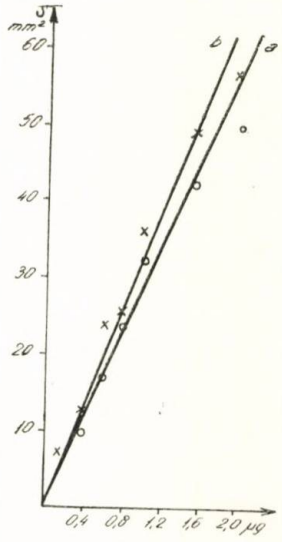


Fig. 3.

Separarea celor două substanțe poate fi realizată cu oricare dintre solvenții nr. 2—9, trecuți în tabelul II. Identificarea și separarea Nortriptilinei, pe lîngă alți metaboliți ai Amitriptilinei, a fost realizată cu solventul nr. 5. După un tratament de două zile cu 3×25 mg Amitriptilină din extractul eteric al urinei alcalinizate se separă în

total 5 spoturi, dintre care s-au determinat Amitriptilina (R_f =0,68), Nortriptilina (R_f =0,73) și, în cantități mai mari, un metabolit cu o fluorescență verzuie, neidentificat, în lipsă de etalon (R_f =0,55) (fig. 4).

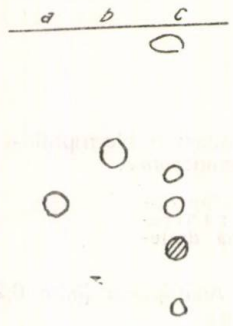


Fig. 4 – Separarea Amitriptilinei și a metaboliților săi din urină, după un tratament de două zile cu 3×25 mg Teperin (c).
a-Amitriptilina etalon ; *b*-Nortriptilina etalon.

Metoda cromatografică în strat subțire elaborată este utilizabilă în studierea metaboliților medicamentelor antidepresive triciclice, fiind apreciabile și cantitativ substanțele izolate. Această metodă servește totodată și ca o posibilitate de control al formelor farmaceutice, respectiv a stabilității principiului activ, servind date și cu privire la termenul de variabilitate ale acestor medicamente.

BIBLIOGRAFIE

1. COOPER S., ALBERT I. M., DUGAL R., BERTRAND M., ELIE R. — *Arzneim. Forsch., Drug. Res.*, 1979, 29, 1, 158
2. BURCH I. E., RADDATS M.A., THOMPSON S. G. — *J. Chromatog.*, 1979, *162*, 351.
3. CONNOR J. N., JOHNSON G. F., SOLOMON H. M. — *J. Chromatog.*, 1977, 143, 415.
4. BUCKER H. B., MILLER J. K. — *J. Chromatog.*, 1968, 32, 408.
5. BURKE O., SOKOLOFF H. — *J. pharm. Sci.*, 1980, 69, 2, 138.
6. MELLSTRÖM B., BRAITHWAITE R. — *J. Chromatog.*, 1978, 157, 379.
7. HAMILTON H. E., WALLACE J. E., BLUM K. — *Analyt. Chem.*, 1975, 47, 7, 1 139.
8. HAEFELFINGER R — *J. Chromatog.*, 1978, 145, 445.
9. CLARKE E. G. C. — Isolation and identification of drugs, *Pharmaceutical Press*, London, 1978.
10. FABER D. B., MULDER C., MAN IN'T VELD W. A. — *J. Chromatog.*, 1974, 100, 55.
11. EBEL S. — Handbuch der Arzneimittel analytik, Verlag Chemie, Weinheim — New York, 1977, p. 308.
12. NIKOLAEVA E. G. — *Farmatsiya (Mosk.)*, 1979, 28, 6, 37.
13. BREYER V., REMMER H. — *Arch toxikol.*, 1971, 28, 176.
14. DELL H. D., FIEDLER J., TEICHGRABER Z. — *Analyt. Chem.*, 1970, 249, 41.
15. MARCA J. A., MÜHLEMANN H. — *Pharm. Acta Helv.*, 1971, 46, 558.
16. KRAAK J. C., BIJSTER P. — *J. Chromatog.*, 1977, 143, 499.
17. TYIHÁK E. — *J. Chromatog.*, 1964, 14, 125.
18. VAGUJFALVI D. — *Planta med. (Stutg.)*, 1960, 8, 34.

Articol intrat în redacție la 31.III.1982.

Indicele de clasificare : 615.789:545.844

SUMMARY

Agnes Blaszek-Bodo, Judith Jósza, Ilona Kiss — THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY SEPARATION OF AMITRIPTYLINE DRUGS.

In view of identification by chromatographic separation of tricyclic anti-depressant drugs various mixtures of solvents have been studied. A basic mixture of benzene, acetone and 25% ammonia (50 : 10 : 1) allows to separate amitriptyline (Rf=0.40) from its metabolite nortriptyline (Rf=0.15) in a thin layer of silicagel G. With a solvent containing $CHCl_3$-methanole-acetic acid (70 : 70 : 10) amitriptyline (Rf=0.72) can be separated, as well as nortriptyline (Rf=0.79), and doxepine (Rf=0.64). Identification of the separated spots is done with Dragendorff reagent and H_2SO_4, with a sensitivity of 1 μg. When a mixture of 20 $HClO_4$ in etianole-water (1 : 1) is sprayed over the spots the sensitivity of the determination is 0.2 μg, and a characteristic fluorescence of the separated compounds is noted. Amitriptyline and nortriptyline display orange fluorescence while doxepine fluoresces with a yellow-green shade. The Ce reagent, containing $(SO_4)_2$ in H_2O will form yellow fluorescing spots with amitriptyline and nortriptyline, and violet fluorescing spots with doxepine. The sensitivity of the reaction is 0.2 μg. When the $HClO_4$ reagent is used for the concentration range between 0.2—10 μg, according to the standardization curve, it is possible to evaluate the amount of subsance separated with this technique. The chromatographic method proposed here allows to detect drugs in pharmaceutical forms, and their separation from metabolites in biological samples.

RECENZIE

PLANTELE MEDICINALE — IZVOR DE SĂNĂTATE

Ovidiu Bujor, Mircea Alexan

Ed. Ceres, Bucureşti, 1981, 228 p

După cum însuşi titlul o sugerează, rolul plantelor medicinale în asigurarea sănătăţii este de netăgăduit.

Iată de ce autorii acestui nou volum au considerat util ca, la scurt timp de la apariţia unei alte prestigioase lucrări semnate de ei, „Farmacia naturii", să dea la iveală această carte la fel de utilă pentru cei ce văd în plantele medicinale aliaţi preţioşi, în măsură să rezolve fără nici un risc o largă gamă de afecţiuni.

Sub titlul „Plantele medicinale — izvor de sănătate" s-a elaborat un material amplu şi foarte documentat, privind „utilizarea plantelor în farmacia casnică", respectiv folosirea, în tratamentul diferitelor boli, a acestei vaste surse de bogăţii naturale, aflate din abundenţă în ţara noastră.

La alcătuirea lucrării, se spune în prefaţă, „s-a pornit de la dorinţa ca aceasta să fie cît mai utilă celui suferind, care apelează cu încredere la tratamentul cu plante medicinale, adică la fitoterapie".

După o scurtă introducere, consacrată unor aspecte generale cu referire la noţiunile de bază ale fitoterapiei, se dau indicaţii succinte privind condiţiile ce se impun pentru recoltarea, uscarea şi păstrarea plantelor medicinale.

In cadrul capitolului de generalităţi sînt descrise, de asemenea, formele farmaceutice sub care se întrebuinţează plantele medicinale pentru uzul casnic, împărţite, la rîndul lor, după calea de adminsitrare, care poate fi internă sau externă.

In continuare, este expusă materia propriu-zisă în decursul a 10 capitole, grupate pe baza criteriilor terapeutice.

In interiorul fiecărui capitol, subîmpărţirea este dictată de localizarea (aparat, sistem, organ) şi de tipul afecţiunii căreia i se adresează atît planta ca atare,

cît și veriatele forme farmaceutice obținute din plante (extracte, infuzii, siropuri, decocturi, macerate, tincturi, loțiuni, oțeturi, uleiuri, cataplasme, ceaiuri etc.).

Aplicarea acestor criterii a permis sistematizarea deosebit de clară a vastului material elaborat și, implicit, reperarea cu ușurință de către cititor a indicațiilor ce-i sînt necesare în fitoterapia aparatului cardiovascular (cap. I), digestiv (cap. II), genital (cap. III), respirator (cap. IV), urinar (cap. V), în afecțiunile dermatologice (VI), în bolile de nutriție și metabolice (VIII), în restabilirea unor funcții glandulare (VIII), în afecțiunile sistemului nervos central (IX). Ultimul capitol este destinat prezentării plantelor medicinale și a preparatelor respective, utilizate în cosmetica feței și a mîinilor, ca și în igiena oculară și capilară.

Materia este completată cu un index, alcătuit pe criteriul alfabetic al denumirii populare a plantelor medicinale prevăzute în Nomenclatorul Plafar, la care autorii au făcut referire pe pracursul cărții. Pentru fiecare specie se menționează denumirea românească și științifică a plantei, partea sau organul de plantă folosit, principalele substanțe active care-i conferă virtuțile terapeutice, cu indicarea, în baza unui tip de clasificare zecimală, a capitolelor în care poate fi regăsită specia respectivă.

Urmează o listă a siropurilor Plafar, recomandarea pentru utilizarea în diferite afecțiuni a uleiurilor volatile și un tabel cu adresele magazinelor Plafar din întreaga țară.

In încheiere, autorii includ o succintă bibliografie selectivă cu titlurile cele mai reprezentative ale tratatelor, farmacopeilor, dicționarelor etc., care au fost consultate.

Pregătit cu multă minuțiozitate și acuratețe, acest material deosebit de complex ce alcătuiește volumul „Plantele medicinale — izvor de sănătate" prezintă valoare de excepție prin viabilitatea sa practică. Rezumînd la maximum partea de teoretizare și renunțînd la datele ecologice și la caracterele botanice ale speciilor, autorii au fost preocupați cu precădere să întocmească un îndreptar practic propriu-zis, de mare concizie și simplitate în formulare, care poate fi consultat cu ușurință de oricine dorește să recurge la tratamentele cu plante medicinale.

In zile noastre, cînd reîntoarcerea la remediile blînde și lipsite de nocivitatea medicamentelor de sinteză puse la dispoziție de plantele medicinale cîștigă tot mai mulți adepți, editarea unei asemenea cărți trebuie primită cu deosebit interes și satisfacție.

In esență, „Plantele medicinale — izvor de sănătate" constituie un îndemn, dar și un aliat prețios pentru toți cei ce se adresează cu încredere minunatelor remedii furnizate cu generozitate de „Farmacia naturii".

Graziella Baicu

Contribuţii la determinarea analitică a prenilaminei. Noi metode de dozare spectrofotometrică (Nota III)

Asistent dr. **Crina-Maria Popa**, prof. dr. **Gh. Morait**

REZUMAT *Utilizînd reacţiile de precipitare ale prenilaminei cu unii heteropoliacizi (dodecamolibdosilicat de tetrahidrogen, dodecamolibdofosfat (V) de trihidrogen) s-au stabilit noi metode de dozare spectrofotometrică în vizibil sub formă de „albastru de molibden", după reducerea precipitatelor în mediu de D.M.F. cu clorură stanoasă.*

S-a efectuat studiul spectral, determinîndu-se absorbanţa în funcţie de lungimea de undă, timp şi concentraţie. S-au calculat absorbtivităţile : $a_{1cm}^{1\%} = 115{,}391$, *pentru dodecamolibdosilicatul de prenilamină şi* $a_{1cm}^{1\%} = 148{,}365$ *pentru dodecamolibdofosfat (V) de prenilamină.*

Rezultatele obţinute sînt exacte şi reproductibile, metodele putînd fi aplicate, atît la dozarea substanţei ca atare, cît şi din forme farmaceutice.

Prenylaminum
Spectrofotometrie

In cercetările noastre, pornind de la reacţiile de precipitare ale prenilaminei (lactatul de N-(3,3-difenilpropil)-α-(metilfenetilamină) cu doi reactivi sensibili din clasa heteropoliacizilor (dodecamolibdosiiicat de tetrahidrogen, dodecamolibdofosfat (V) de trihidrogen), care conduc la formarea de combinaţii greu solubile, cu formele verificate analitic (1, 2) am stabilit noi metode de dozare spectrofotometrică în vizibil.

Am avut în vedere în acest scop faptul că heteropoliacizii sînt folosiţi la determinarea spectrofotometrică a bazelor organice prin metoda „albastrului de molibden" sau „de wolfram". Complecşii formaţi de heteropoliacizi cu aceste substanţe (sau reactivul necombinat) sînt reduşi cu diferiţi agenţi, în anumite condiţii, la „albastru de molibden" sau „de wolfram", intensitatea culorii fiind măsurată spectrofotometric (3. 4, 5, 6, 7. 8).

Formulele atribuite „albastrului de molibden" diferă adesea de la cercetător la cercetător, după condiţiile tehnice întrebuinţate, în funcţie de stadiul mai avansat sau mai puţin avansat pînă la care a fost realizată reducerea (9, 10, 11, 12, 13. 14).

Pe baza unor date din literatură, M. Jean (14) precizează că albastrul fosfomolibdic pur şi albastrul de molibden pur corespund, în stadiul cel mai avansat al reducerii, formulei :

$$Mo_6O_{17} \text{ sau } \frac{MO(V)}{Mo(VI)} = \frac{1}{2}$$

prezentînd un maxim de absorbţie la 820 nm.

Acidul silicomolibdenic reprezintă un caz particular, în seria β care nu există la ceilalţi heteropoliacizi, fiind reductibil pînă la stadiul Mo(V)/Mo(VI)=1/1, prezentînd un maxim de absorbţie la 820 nm.

Într-un stadiu de reducere mai puţin avansat se stabileşte raportul 1/3 pentru acidul silicomolibdenic (λ_{max} =680 nm) şi de 1/5 pentru acidul fosfomolibdenic (λ_{max} =725 nm).

DOZAREA SPECTROFOTOMETRICĂ

Dodecamolibdosilicatul de prenilamină şi dodecamolibdofosfatul (V) de prenilamină, obţinuţi în reacţiile de precipitare ale prenilaminei cu heteropoliacizii corespunzători, după dizolvare în D.M.F., formează la tratare cu o soluţie de clorură stanoasă în D.M.F. o coloraţie albastră, a cărei intensitate este proporţională cu cantitatea de precipitat, respectiv cu concentraţia în prenilamină.

Pentru stabilirea condiţiilor de lucru, s-a studiat variaţia absorbanţei în funcţie de lungimea de undă, de timp şi de concentraţie. Determinările au fost făcute la un spectrofotometru VSU-2 P, folosind cuve de 1 cm.

Precipitatele obţinute după tehnicile descrise la metoda gravimetrică (2), după izolare din mediul de formare şi purificare se dizolvă (fără uscare prealabilă) în D.M.F. Soluţiile astfel obţinute se tratează cu clorură stanoasă 3% în D.M.F. şi se determină absorbanţele în funcţie de lungimea de undă. În cazul dodecasilicomolibdatului de prenilamină se obţin două maxime de absorbţie, la 647,7 nm şi 755 nm (fig. 1), iar în cazul fosfomolibdatului de prenilamină, absorbanţa maximă este situată la 725 nm (fig. 2).

Studiul stabilităţii în timp a celor doi complecşi s-a efectuat la 755 nm şi respectiv 725 nm, timp de 120 de minute, citirile fiind făcute din 15 în 15 minute. În ambele cazuri, s-a constatat o creştere lentă a absorbanţei în primele 15 minute, pentru ca apoi să se stabilizeze pentru restul intervalului.

S-a determinat apoi variaţia absorbanţei în funcţie de concentraţie pentru a stabili domeniul de aplicabilitate al legii Bouguer-Lambert-Beer, în vederea întocmirii curbei etalon.

Reactivii necesari :

— heteropoliacid — soluţie apoasă 3%,
— acid clorhidric — soluţie 2 N,
— metanol,
— clorură stanoasă — soluţie 3% în D.M.F.,
— dimetilformamidă purificată prin trecere pe coloană de schimbători de ioni.

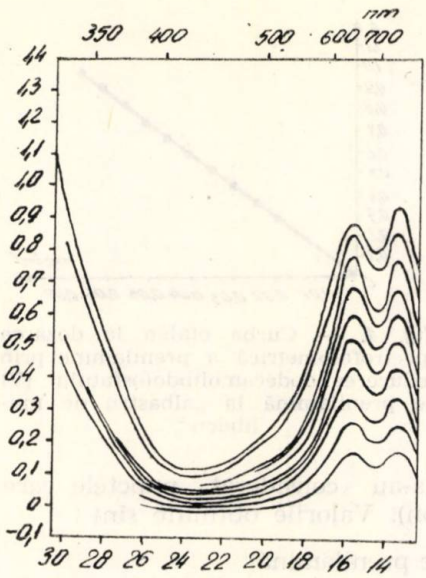


Fig. 1. — Curbele de absorbţie în funcţie de λ şi de concentraţie pentru „albastrul de molibden" obţinut prin reducerea dodecasilicomolibdatului de prenilamină.

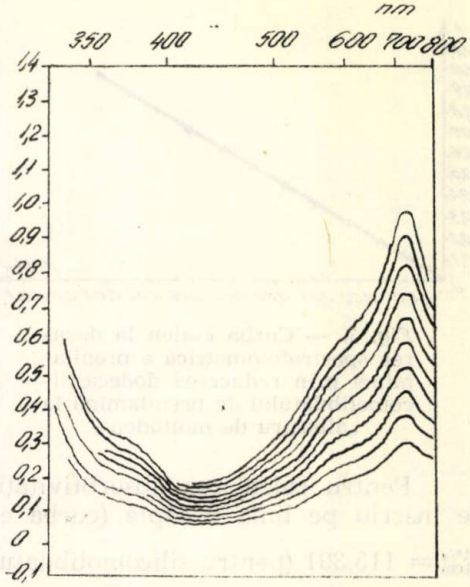


Fig. 2. Curbele de absorbţie în funcţie de λ şi de concentraţie pentru „albastrul de molibden" obţinut prin reducerea dodecamolibdofosfatului (V) de prenilamină.

TEHNICA DE LUCRU :

Se cîntăreşte la o balanţă analitică (microbalanţă) o probă de prenilamină de 0,007—0,01 g şi se dizolvă în 2 ml metanol ; se diluează cu 5 ml apă. Precipitarea se face cu soluţie de heteropoliacid, adăugată în porţiuni mici, sub continuă agitare. Se adaugă apoi 10 ml acid clorhidric, agitînd energic. Precipitatul se lasă în repaus o jumătate de oră, apoi se filtrează prin creuzet filtrant G_4 ; se spală de 4—5 ori cu o soluţie diluată de acid clorhidric (1 : 50) şi de cîteva ori cu apă distilată. Se esorează bine, după care precipitatul se dizolvă direct pe filtru în D.M.F., soluţia culegîndu-se într-un balon cotat de 50 ml. După completa dizolvare a precipitatului şi spălarea creuzetului cu D.M.F. se completează la semn cu solvent.

Din soluţia astfel obţinută se pipetează într-o serie de eprubete gradate a 10 ml cu dop rodat volume cuprinse între 1 şi 5 ml. Se adaugă peste fiecare cîte 4 ml soluţie clorură stanoasă şi apoi se completează la 10 ml cu D.M.F. Se agită şi se lasă în repaus timpul necesar stabilizării absorbanţei, apoi se fac citirile comparativ cu solventul, folosind cuve de 1 cm.

Pe baza determinărilor efectuate, rezultă că legea Bouguer-Lambert-Beer este respectată în limitele de concentraţie de 0,015—0,09 mg/ml (fig. 1) în cazul dozării prenilaminei sub formă de silicomolibdat şi de 0,02—0,065 mg/ml (fig. 2), în cazul dozării prenilaminei sub formă de fosfomolibdat, aşa cum reiese şi din curbele etalon (fig. 3, 4).

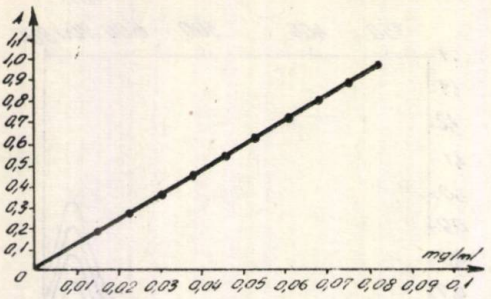


Fig. 3. — Curba etalon la dozarea spectrofotometrică a prenilaminei prin reducerea dodecasilicomolibdatului de prenilamină la „albastru de molibden".

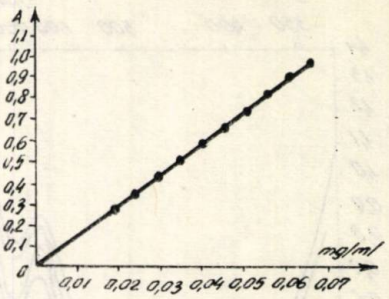


Fig. 4. — Curba etalon la dozarea spectrofotometrică a prenilaminei prin reducerea dodecamolibdofosfatului (V) de prenilamină la „albastru de molibden".

Pentru calcularea absorbtivităţii s-au considerat punctele care se înscriu pe linia dreaptă (curba etalon). Valorile obţinute sînt :

$a^{1\%}_{1cm}$ = 115,391 (pentru silicomolibdatul de prenilamină)

$a^{1\%}_{1cm}$ = 148,365 (pentru fosfomolibdatul de prenilamină)

În tabelele I şi II sînt prezentate datele experimentale prelucrate statistic prin analiza regresiei, metoda celor mai mici pătrate. S-au determinat în continuare probe de prenilamină, folosind tehnica descrisă la stabilirea curbei etalon. În tabelele III şi IV sînt prezentate rezultatele obţinute.

Tabelul I

Valorile absorbanţilor în funcţie de concentraţie şi datele prelucrării statistice la dozarea prenilaminei cu acid silicomolibdenic

Nr. crt.	Prenilamină luată în analiză (mg/ml) X	Absorbanţa Y	Datele prelucrării statistice
1	0,0150	0,173	$n = 10$
2	0,0225	0,260	$\bar{X} = 0{,}04875$
3	0,0300	0,345	$\bar{Y} = 0{,}5626$
4	0,0375	0,432	$\sigma_x = 0{,}0215429$
5	0,0450	0,521	$\sigma_y = 0{,}2486887$
6	0,0525	0,606	r 0,9999813
7	0,0600	0,692	
8	0,0675	0,780	$X = 0{,}0866242\ y + 0{,}0000153$
9	0,0750	0,865	$Y = 11{,}543666\ x - 0{,}0001537$
10	0,0825	0,952	

CONCLUZII

S-au instituit două noi metode de dozare spectrofotometrică în vizibil a prenilaminei, prin reducerea cu clorură stanoasă la „albastru de molibden" a anionului heteropoliacidului din precipitatele de dodecamolibdosilicat şi dodecamolibdofosfat (V) de prenilamină dizolvate

Tabelul II

Valorile absorbanţelor în funcţie de concentraţie şi datele prelucrării statistice la dozarea prenilaminei cu acid fosfomolibdenic

Nr. crt.	Prenilamină luată în analiză (mg/ml) X	Absorbanţa Y	Datele prelucrării statistice
1	0,01986	0,295	$n = 10$
2	0,02482	0,368	$\overline{X} = 0{,}0422$
3	0,02979	0,441	$\overline{Y} = 0{,}6259$
4	0,03475	0,515	
5	0,03972	0,590	$\sigma_x = 0{,}0142583$
6	0,04468	0,665	$\sigma_y = 0{,}2113847$
7	0,04965	0,735	$r = 1{,}0001658$
8	0,05461	0,810	$X = 0{,}067463\ y - 0{,}000025$
9	0,05958	0,883	$Y = 14{,}827836\ x + 0{,}0001654$
10	0,06454	0,957	

Tabelul III

Rezultatele obţinute la dozarea spectrofotometrică a prenilaminei cu acid silicomolibdenic sub formă de „albastru de molibden"

Nr. crt.	Prenilamină luată în analiză (mg)	Prenilamină găsită	
		mg	%
1	0,01802	0,01800	99,88
2	0,02252	0,02249	99,86
3	0,02703	0,02705	100,07
4	0,03153	0,03150	99,90
5	0,03604	0,03606	100,05
6	0,04054	0,04051	99,92
7	0,04505	0,04495	99,77
8	0,04955	0,04956	100,02
9	0,05406	0,05303	99,94
10	0,05856	0,05853	99,94

$M = 99{,}93$; $s = \pm 0{,}092$;
$\alpha = 0{,}95$; $A = 99{,}93 \pm 0{,}07$
$n = 10$; $s_M = \pm 0{,}029$
$t\alpha = 2{,}262$;

în D.M.F., citirile absorbanţelor efectuîndu-se la 755 nm şi respectiv 725 nm.

Prin reacţia de precipitare se asigură separarea substanţei luată în analiză din diferite medii, cu condiţia să nu fie prezentate substanţe care să precipite cu heteropoliacizii respectivi.

S-a folosit D.M.F. ca solvent, necitat în literatură pentru asemenea determinări. Acesta asigură o dizolvare uşoară a precipitatelor, stabilitatea absorbanţelor în timp, ca şi stabilitate pentru reactivul reducător (clorura stanoasă), obţinîndu-se o intensitate mare a coloraţiei într-un timp scurt şi simplificîndu-se totodată tehnica de lucru.

S-au determinat curbele de absorbţie în funcţie de lungimea de undă, de timp şi de concentraţie.

Tabelul IV

Rezultatele obținute la dozarea spectrofotometrică a prenilaminei cu acid fosfomolibdenic sub formă de „albastru de molibden"

Nr. crt.	Prenilamină luată în analiză (mg)	Prenilamină găsită	
		mg	%
1	0,00853	0,00852	99,88
2	0,02398	0,02396	99,91
3	0,02559	0,02560	100,03
4	0,02997	0,02995	99,93
5	0,03412	0,03407	99,85
6	0,04796	0,04798	100,04
7	0,05118	0,05198	100,00
8	0,06594	0,06590	99,93
9	0,06824	0,06825	99,86
10	0,07194	0,07179	99,79

$M = 99{,}92$; $n = 10$; $s = \pm 0{,}082$; $s_M = \pm 0{,}025$;
$\alpha = 0{,}95$; $t\alpha = 2{,}262$; $A = 99{,}92 \pm 0{,}056$

Datele obținute experimental au fost prelucrate statistic prin analiza regresiei, folosindu-se la determinarea dreptelor de regresie, metoda celor mai mici pătrate. Coeficienții de corelație — r — au valori foarte apropiate de unitate, metodele propuse fiind exacte și reproductibile.

S-au calculat absorbtivitățile complecșilor formați în condițiile de lucru stabilite :

$$a_{1cm}^{1\%} = 115{,}391 ; \quad a_{1cm}^{1\%} = 148{,}365.$$

BIBLIOGRAFIE

1. MORAIT GH., CRINA POPA — *Farmacia (Buc.)*, 1981, 29, 3, 129.
2. POPA CRINA-MARIA, MORAIT GH. — *Farmacia (Buc)*, 1982, *30*, 2, 111.
3. OSMOND F. — *Bull. Doc. Chim.*, 1887, 745.
4. ROJAHN C. A., STEIFERD R. — *Arch. Pharm.*, 1930, 268, 499.
5. MASCRÉ M., LOISEAU J. — *Bull. Sci. Pharmacol.*, 1941, 48, 273.
6. STATER E. C. — *Biochem.*, 1953, 53, 157.
7. CHEN P. S., TORIBARA T. Y., WARNER H. — *Anal. Chem.*, 1956, 28, 1 756.
8. PEEL J. L., FOX M., ELSDEN S. R. — *Biochem. J.*, 1955, *XXXIII*, 60.
9. GLEMSER O., LUTZ G. — *Z. Anorg. Chem.*, 1951, 264, 17.
10. HEIN F., BURAWAY I., SCHWEDLER H. — *Kolloid Z.*, 1936, 74, 35.
11. KAHANE E., COUPECHEUX R. — *Ref. Chem. Zbl.*, 1937, 3 678.
12. SACCONI L., CINI R. — *Ann. Chim. Applic.*, 1952, 42, 706.
13. TREADWELL W. D., SCHAEPPI Y. — *Helv. Chim. Acta*, 1946, 29, 771.
14. JEAN M. — *Ch. Analitique*, 1962, *44*, 5, 195.

Articol intrat în redacție la 25.XI.1982

Indicele de clasificare : 615.711.43/.44:545.822

SUMMARY

Crina-Maria Popa, Gh. Morait — CONTRIBUTIONS TO THE ANALYTICAL DETERMINATION OF PRENYLAMINE. NEW SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION METHODS (NOTE III)

Applying the precipitation reactions of prenylamine with some heteropolyacids (tetrahydrogen dodecamolybdosilicate, trihydrogen dodecamolybdophosphate (V)), new methods were established for spectrophotometric determination in visible light in the form of „molybden blue", after reducing the precipitates in DMP medium with thin chloride.

Absorbency was determined spectrophotometrically in terms of wave length, time and concentration. The calculated absorbability was: $a_{1cm}^{1\%} = 115.391$ for prenylamine dodecamolybdosilicate, and $a_{1cm}^{1\%} = 148.365$ for prenylamine dodecamolybdophosphate (V).

The results obtained are exact and reproducible and the methods can be applied to the substance as such and in pharmaceutical form.

Prenylamine; spectrophotometry in visible light; heteropolyacids; molybden blue.

RECENZIE

IDENTIFICAREA SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE

I. Grecu, Elena Curea

Ed Dacia, Cluj-Napoca, 1980, 319 p

In zilele noastre, cînd industria farmaceutică înregistrează pe plan național și mondial o dezvoltare fără precedent, asigurarea calității substanțelor medicamentoase se impune ca o necesitate de prim ordin.

Totodată, perfectionarea neîncetată a metodelor de control, menite să stabilească, cu cea mai mare exactitate, atît valoarea principiilor terapeutice, cît și calitatea produsului finit, reclamă standardizarea unor procedee rapide și precise de control, pe care cercetătorul analist să aibă la dispoziție în activitatea curentă.

Lucrarea doctorilor farmaciști Ion Grecu și Elena Curea, profesori la Facultatea de farmacie din Cluj-Napoca, axată pe identificarea substanțelor medicamentoase, răspunde acestui deziderat. Ea reprezintă un îndreptar-cheie în amplul și delicatul proces de control al preparatelor farmaceutice.

„În cadrul controlului calității — precizează autorii în introducerea volumului — o primă etapă, de cea mai mare importanță, o constituie identificarea substanțelor medicamentoase prin reacții fizico-chimice cît mai sensibile, mai caracteristice, în măsură să înlăture orice confuzie posibilă cu alte substanțe".

La baza stabilirii acestor reacții, atît de utile în desfășurarea activității de control, a stat dificila muncă de selecție, mai ales în cazul substanțelor medicamentoase cu structuri chimice diferite, investigațiile autorilor fiind îngreuiate și de inexistența unor surse documentate pertinente în domeniul respectiv.

Lucrarea este alcătuită din două părți distincte.

Prima parte, al cărui conținut este divizat, la rîndul său, în numeroase capitole și subcapitole, și care ocupă aproape jumătate din volum, cuprinde în Capitolul I noțiuni preliminare (starea de agregare, culoare, gust, miros), teste de solubilitate și mențiuni în legătură cu acțiunea căldurii (test calitativ important în identificarea atît a substanțelor medicamentoase anorganice, cît și a celor organice. În capitolul următor sînt cuprinse referiri cu privire la topirea substanțelor medicamentoase organice cu metalele și sînt descrise teste specifice de identificarea elementelor, precum și o serie de alte teste prin care se urmărește: determinarea prezenței apei, identificarea nesaturării active, a structurii aromatice, stabilirea caracterului acid sau bazic și a prezenței compușilor cu

oxigen, identificarea grupărilor peroxidice. În ceea ce privește substanțele anorganice, autorii expun reacțiile caracteristice pentru identificarea cationilor și anionilor.

Capitolul privind analiza grupelor funcționale include : reacțiile specifice pentru hidrocarburi (saturate, nesaturate și aromatice) ; derivații halogenați medicamentoși ai hidrocarburilor ; hidroxiderivați organici medicamentoși (alcooli, enoli, fenoli) ; eteri, chinone ; nitroderivați ; esteri ai acidului azotic și azotos ; amine (primare, secundare și terțiare) ; săruri cuaternare de amoniu ; aldehide și cetone ; acizi carboxilici ; esteri ; aminoacizi ; lactone ; amide și imide ; uretani ; uree și derivați ; ureide ; guanidine ; hidantoine, barbiturice ; purine ; tioli ; disulfuri ; acizi sulfonici ; sulfamide ; fenotiazine ; hidrazine și hidrazoderivați ; hidrați de carbon ; hormoni steroizi și alcaloizi.

In prefațarea cîtorva din aceste capitole, s-au notat schematic simbolul reprezentînd grupa caracteristică și formula generală, iar în cazul derivaților barbiturici, al sulfamidelor, fenotiazinelor și alcaloizilor, reacțiile au fost completate cu tabele sinoptice cuprinzînd unele constante fizice. De asemenea, pentru sulfamide, derivații fenotiazinici, hormonii steroizi și alcaloizi s-au dat, sub formă tabelară, microteste de culoare. În sfîrșit, în capitolul referitor la alcaloizi s-au mai inserat tabele sinoptice privind sensibilitatea reacțiilor acestor compuși cu reactivii generali.

Penultimul capitol cuprinde o serie de teste rapide și microteste de identificare a unor substanțe medicamentoase (fenoli, pirazolone și acizi carboxilici aromatici).

Partea I se încheie cu descrierea procedeelor de obținere a unor derivați (de acizi, alcooli și fenoli, aldehide și cetone, amine, aminoacizi, nitro-, nitrozo-, azo-, azoxi- sau hidrazocompuși).

In partea a II-a a volumului se face o descriere succintă a reacțiilor caracteristice și specifice de identificare pentru circa 400 de substanțe medicamentoase mai frecvent utilizate în practica medicală și farmaceutică, pe care autorii le-au inserat în ordine alfabetică, ceea ce ușurează căutarea lor.

Volumul se încheie cu o bibliografie selectivă, axată pe cele mai importante surse documentare consultate la alcătuirea lucrării.

Prin complexitatea și precizia informațiilor cuprinse în acest volum, autorii au realizat o adevărată carte de referință în domeniul identificării substanțelor medicamentoase.

Munca deosebit de laborioasă investită pentru întocmirea, verificarea și sistematizarea bogatului material înscris în cele peste 300 de pagini ale cărții își găsește un binemeritat răspuns în aportul nemijlocit adus la ușurarea activității sutelor de analiști, cărora li s-a pus la dispoziție un îndreptar prețios în controlul calității medicamentului.

Graziella Baicu

Cercetări spectrale în clasa acizilor fosfonici. III. Studiul spectral în IR al unor derivaţi azoici ai α-(N-n-propilamino)-o-hidroxibenzil-fosfonatului de etil

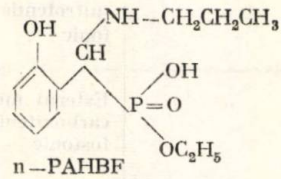
Gh. Zuchi, D. Jelescu

Facultatea de farmacie, I.M.F. Bucureşti

REZUMAT *Au fost sintetizaţi 10 compuşi azofosfonici asupra cărora s-a efectuat un studiu spectral în I.R. S-au putut pune în evidenţă benzile de vibraţie caracteristice grupărilor existente în molecula lor, confirmîndu-se formulele de structură propuse de autori. S-a evidenţiat structura amfionică prin vibraţiile de valenţă ale grupei $—NH_2^+$ de la 2 700—2 400 cm^{-1} asociate cu cele de deformare, de la 1 620—1 570 cm^{-1}. Se mai pot atribui vibraţiile de valenţă înregistrate următoarelor grupe : —N=N— (1 580—1 500 cm^{-1} şi 1 060—1 040 cm^{-1})—P—O—C—alchil (1 270—1 220 cm^{-1}) ; —P=O (979—950 cm^{-1} şi de deformare, de la 575—550 cm^{-1}) — NO_2 (asim. 1 539—1 530 cm^{-1} şi sim. 1 365—1 325 cm^{-1}) ; $-COOH$ (1 710—1 680 cm^{-1}). De asemenea, s-au atribuit şi valorile caracteristice citate în literatura de specialitate consultată pentru celelalte grupe $—CH_3$, $—CH_2$, —CH, în afara planului, precum şi pentru nucleul benzenic disubstituit 1, 2, 1, 3 şi 1, 4 sau trisubstituit 1, 2, 5.*

Azoderivaţi
Sinteză

Pentru confirmarea structurii unor noi derivaţi azoici rezultaţi prin diazotarea unor amine aromatice şi cuplarea sărurilor de diazoniu cu esterul monoetilic al acidului α-(N-n-propilamino)-0-hidroxibenzilfosfonic (1) :

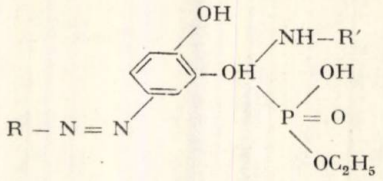


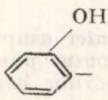
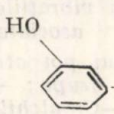
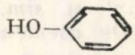
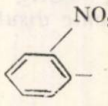
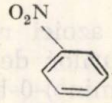
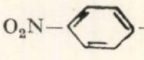
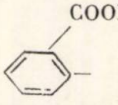
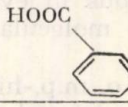
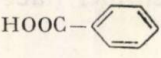
n—PAHBF

s-a efectuat un studiu spectral în IR prin care s-au pus în evidenţă principalele benzi de vibraţie ale grupelor existente în molecula acestor produşi.

Dintre componentele aminice s-au folosit anilina, o, m.p.-hidroxianilina, o, m, p-nitroanilina şi acizii o, m, p-aminobenzoici (tabelul I).

Tabelul I



Nr.	R	R′	Denumirea
1		$-CH_2CH_2CH_3$	Esterul monoetilic al ac. 2-hidroxi-5 fenilazo-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic
2		,,	Esterul monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(2′-hidroxifenilazo)-α-N-propilaminobenzilfosfonic
3		,,	Esterul monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(3′-hidroxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic
4		,,	Esterul monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(4′-hidroxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzil fosfonic
5		,,	Esterul monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(2′-nitrofenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic
6		,,	Esterul monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(3′-nitrofenilazo)-α-N-n-propilamino-benzilfosfonic
7		,,	Esterul monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(4′--nitrofenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic
8		,,	Esterul monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(2′-carboxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic
9		,,	Esterul monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(3′-carboxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic
10		,,	Esterul monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(4′-carboxifenilazo)-α-N-n-propilamin obenzilfosfonic

SINTEZA COMPUȘILOR AZOFOSFONICI

Se diazotează componenții aminici (0,005 moli) în mediu acid (HCl 2 N), la 0°C, cu o soluție de azotit 2%. Separat se dizolvă 0,005 moli reactiv n-PAHBF în 50 ml soluție hidroxid de sodiu 2 N și, după răcire la 0°C, se adaugă soluția sării de diazoniu a aminelor respective. Se agită în continuare 30 de minute și soluția filtrată se toarnă în 50 ml HCl 2 N. Precipitatele obținute se filtrează, se spală cu apă (de 4—5, ori cu cîte 20 ml) și se usucă la 100°C. Se recristalizează din acetonă, rezultînd între 1,00—1,50 g (Rdt, 50—60%) produși colorați în brun-roșcat (roșu-portocaliu). greu solubili în apă, insolubili în acizi, solubili în alcool, acetonă și hidroxizi alcalini.

STUDIUL SPECTRAL ÎN IR

Spectrele IR s-au înregistrat la un spectrofotometru IR 75, Carl Zeiss Jena, în domeniul 4 000—400 cm^{-1}, în stare solidă, prin metoda pastilării în bromură de potasiu.

Atribuirile benzilor de vibrație s-au făcut în comparație cu cele ale reactivului n-PAHBF (2) și a datelor din literatură (3—5).

Noii compuși mai păstrează starea de amfioni ce se remarcă prin prezența vibrațiilor de valență ale grupei $—NH_2^+$ cuprinse între 2 700—2 400 cm^{-1}, care se pot corela cu cele de deformare de la 1 620—1 570 cm^{-1}.

La toți derivații studiați se evidențiază o zonă largă de absorbție, care este cuprinsă între 3 450—3 000 cm^{-1} și care reprezintă o asociere între grupele —NH— și —OH alcoolice și fenolice din moleculele acestora. Asocierea capătă un efect hipercrom la produșii care posedă un substituent — I care produce și o conjugare p-π. În această zonă se găsesc suprapuse și benzile de vibrație ale grupei —CH— aromatice din nucleele benzenice ale reactivilor.

Benzile de absorbție ale cromoforului —N=N— sînt prezente între 1 580—1 500 cm^{-1}, cu intensități diferite și uneori suprapuse peste vibrațiile inelului benzenic, cu care formează zone mai largi, sau peste vibrațiile grupei —P=O—C— alchil de la 1 060—1 040 cm^{-1}. Literatura de specialitate menționează existența grupei azo și în regiunea 2 200—2 000 cm^{-1} (6), valori care se găsesc și în spectrogramele compușilor studiați.

Grupa P—O—C—alchil se caracterizează prin vibrațiile de valență de la 1 270—1 220 cm^{-1}, valori ce se asociază cu cele de la 1 080—1 000 cm^{-1} (7, 8), domeniu ce se suprapune peste vibrațiile de valență ale grupei P=O, cu excepția benzilor de la 979—950 cm^{-1} și a vibrațiilor de deformare de la 575—550 cm^{-1} (9).

Zona de vibrație cuprinsă între 1 360—1 320 cm^{-1} se poate atribui grupei $—P\begin{matrix}O\\O\end{matrix}$, iar vibrațiile grupate 870—740 cm^{-1}, 780—600 cm^{-1} sînt datorate grupei —CH, în afara planului și nucleului benzenic 1, 2 sau 1, 3 disubstituit (tabelul II).

Tabelul II

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
3 400	3 100	3 400 3 300	3 600 3 100	3 400 3 300	3 450 3 350	3 400 3 160 3 000	3 300 3 000	3 400 3 100 3 000	3 400 3 300 3 100	ν—OH asociat
3 126 3 026	3 000	2 900	3 953	2 950	3 166 3 080	2 960	2 933	2 940 2 900	3 007 2 913 2 833	ν—OH asociat ν — CH_2
2 940 2 840	2 926	2 926	2 913 2 866	2 913 2 860	2 966 2 913	2 926	2 899	2 840 2 800	2 898	ν — CH_3 ν — CH—
2 940 2 900 2 840	2 873 2 800	2 846	2 800	2 800	2 853	2 873 2 800	2 826 2 786	2 700	2 790 2 680	ν — NH_2^+ —
2 800 2 520 2 440	2 760 2 600 2 553 2 300	2 740	2 400	2 740	2 599 2 533 2 486	2 600 2 538 2 466	2 500	2 580 2 500	2 549 2 586 2 400	ν — NH_2^+ —
2 326 2 300 2 280 2 200	2 280 1 873 1 620	2 355 2 300 1 600	2 313 2 100 2 093 1 800 1 773 1 700		2 324 2 326 1 800 1 700 1 600	 1 900 1 796 1 600	 2 326 1 980 1 800 1 700 1 686	2 326 1 866 1 680	2 380 2 373 1 900 1 694 1 600	ν — N = N — ν — COOH(—8—10)
1 586 1 520	1 526 1 507	1 593 1 513	1 595 1 500	1 593 1 510	1 566 1 520	1 560 1.500	1 643 1 586 1 513	1 586 1 513	1 580 1 560 1 520	δ —NH_2^+ — ν — N = N ν = asim—NO_2
1 499 1 453	1 499 1 400	1 499 1 453 1 406	1 460 1 420	1 460 1 410	1 466 1 440 1 420	1 460 1 426	1 499 1 486 1 407	1 426	1 473 1 440 1 413	δ — CH_2 — δ — C =C—(C_6H_6)

1 393	1 320	1 393	1 367	1 366	1 330	1 394	1 350	1 346	1 380	$\nu - P\begin{smallmatrix}\diagup O \\ \diagdown O\end{smallmatrix}$; sim — NO_2
		1 366				1 333			1 300	
1 356		1 326								
		1 279	1 273	1 279	1 290	1 294	1 266	1 280	1 260	
1 250	1 213	1 266	1 200			1 253	1 213	1 253	1 226	
				1 213						
1 226		1 213				1 200		1 213	1 200	
								1 200		ν—P—C—alchil
		1 166	1 166	1 166	1 199	1 146	1 199	1 173	1 194	$\nu - C\begin{smallmatrix}\diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3\end{smallmatrix}$
1 180	1 186					1 160	1 160	1 126	1 153	
		1 146	1 126	1 145	1 160		1 130		1 100	
		1 120	1 115	1 120	1 120	1 100	1 100	1 053	1 053	ν—P—O—C—alchil
1 140	1 100	1 066					1 073			
1 066	1 033	1 040	1 073	1 040	1 066	1 094	1 073	1 096		ν—P—O—C—alchil
1 000		1 053	1 033	1 033		1 066			980	ν—P = O ν — N = N —
960	993	993		993	953	990	900	900	980	
	893	953	940	893	900	940			933	ν — P = O δ CN
865		893	893		880	900				
913	846	853	813	853	820	873	800	815	880	ν — C — N Nitroder. Arom.
807		840		840	800	830			853	δ — CH—in afara alanului
		806							813	
	773	760	726	760	760	794	720	725	724	δ CH(1,2 și 1,3 disubst.
750	726	726		726		740			766	
						713			707	ν — P — O — alchil
707	700	713	693	693	680	680	620	666	680	δ NN
		686	646		613	665		633	633	ν— P — C — C— OCH (1,2 și 1,3
673	600	666		646		600			600	disubst.)
		606—603								
560	550	550	550	550	560	580	513	526	540	
		513				533				δ — P = O
	513		500	500	500					
		500				500				
486	426	493	466	450	460	466	466	486	480	
		450			420	426	440	453		δ — C = C —
		420					407			

Radicalul metilen este prezent prin vibrațiile de valență de la 3 000—2 800 cm^{-1} suprapuse peste vibrațiile grupei P (O)(OH) și cele de deformare simetrice de la 1 360 cm^{-1}, zonă în care absoarbe și grupa $-P\begin{matrix}O\\O\end{matrix}$. Vibrațiile de deformare asimetrice conduc la benzi care se identifică la 1 466—1 460 cm^{-1} (fig. 1, 2). Derivații azoici care

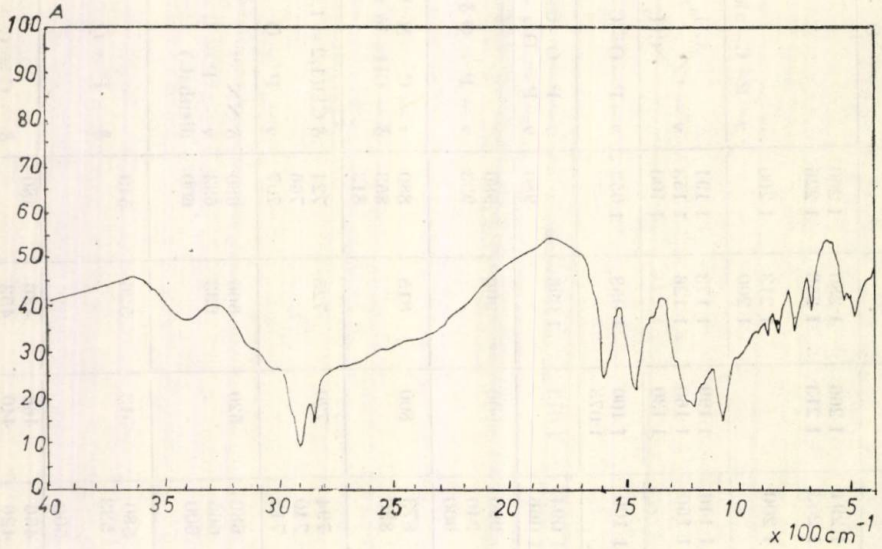


Fig. 1. — Spectrul IR al compusului 1.

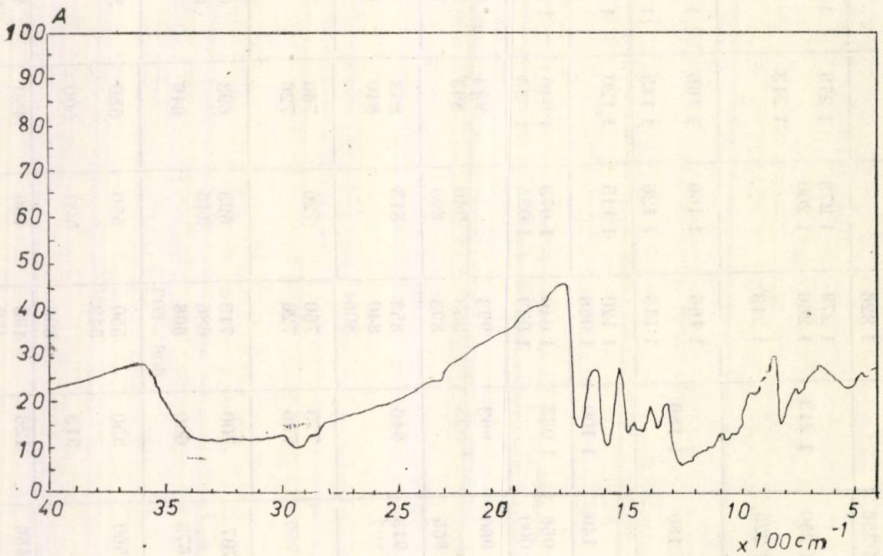


Fig. 2. — Spectrul IR al compusului 4.

conţin grupa —NO_2 prezintă benzile caracteristice acestui cromofor la 1 530—1 539 cm^{-1} pentru vibraţiile de valenţă asimetrice şi 1 365—1 325 cm^{-1} pentru cele simetrice (fig. 3).

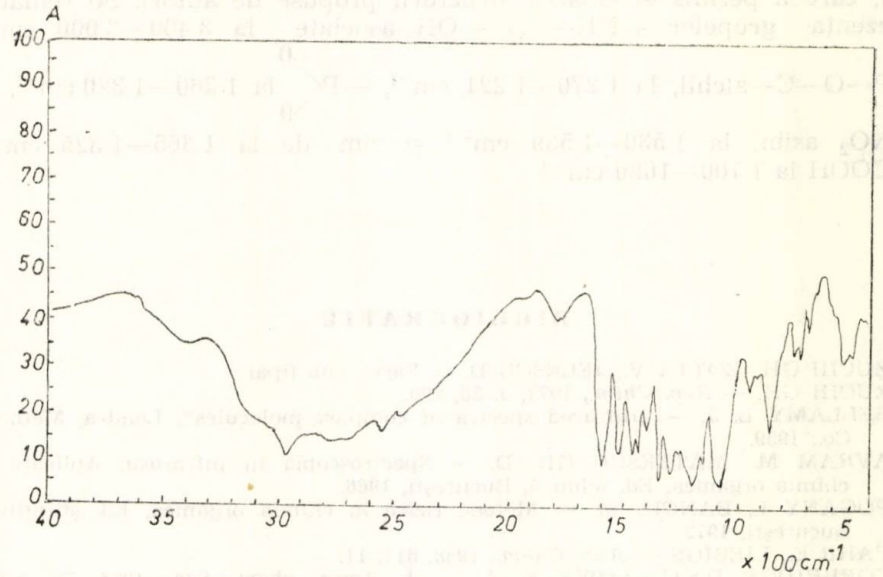


Fig. 3. — Spectrul IR al compusului 7.

Vibraţiile de deformaţie δ NH apar la 1 640—1 560 cm^{-1} şi 900—650 cm^{-1}, iar vibraţiile de valenţă γ C—N între 1 190—1 030 cm^{-1}.

Grupa —COOH din compuşii 8—10 apare reprezentată prin vibraţiile de valenţă cuprinse între 1 700—1 680 cm^{-1} datorite grupei carbonil (fig. 4).

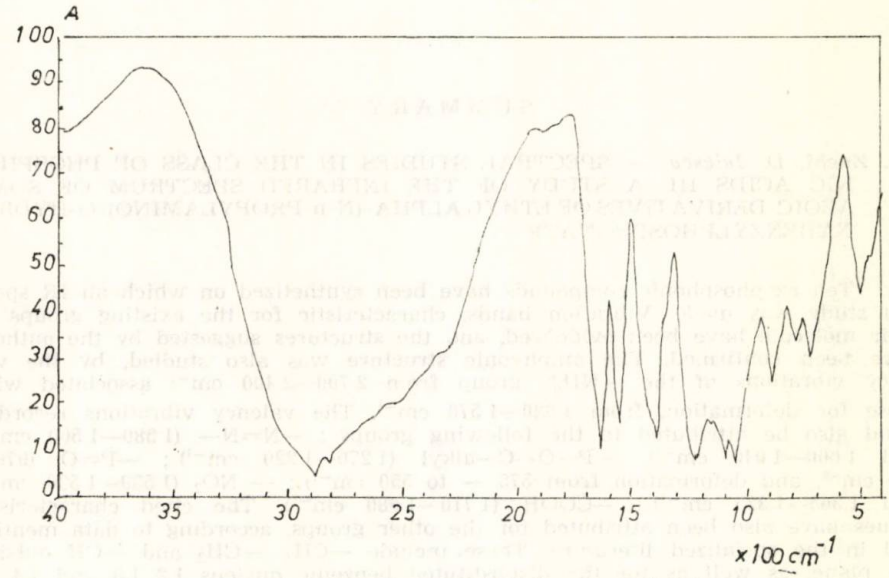


Fig. 4. — Spectrul IR al compusului 8.

CONCLUZII

S-a efectuat un studiu spectral în IR asupra a 10 compuşi azoici noi, care a permis elucidarea structurii propuse de autori. Se remarcă prezenţa grupelor —NH— şi —OH asociate la 3 400—3 000 cm^{-1}, —P—O—C—alchil, la 1 270—1 221 cm^{-1}, —P(=O)(—O—) la 1 360—1 320 cm^{-1}, $—NO_2$ asim. la 1 530—1 539 cm^{-1} şi sim. de la 1 365—1 325 cm^{-1}. —COOH la 1 700—1680 cm^{-1}.

BIBLIOGRAFIE

1. ZUCHI GH., ZOTTA V., JELESCU D. — Farm. sub tipar.
2. ZUCHI GH. — *Rev. Chim.*, 1977, *3*, 28, 290.
3. BELLAMY L. J. — „Infrared spectra of complex molecules", Londra, Methuen Co., 1959.
4. AVRAM M., MATEESCU GH. D. — Spectroscopia în infraroşu. Aplicaţii în chimia organică. Ed. tehnică, Bucureşti, 1966.
5. POGANY I., BANCIU M. — Metode fizice în chimia organică, Ed. ştiinţifică, Bucureşti, 1972.
6. FAHR E., LIEBIGS — *Ann. Chem.*, 1958, 617, 11.
7. CORBRIDGE D.E.C., LOWE E. J. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1954, 76, 4 555.
8. HARVEY R. B., MAYHOOD J. E. — *Canad. J. Chem.*, 1955, 33, 1 552.
9. PURDELA D., VÎLCEANU R. — Chimia compuşilor organici ai fosforului şi ai acizilor lui, Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1965.

Articol intrat în redacţie la 18.IX.1982

Indicele de clasificare : 615.739.169

SUMMARY

Gh. Zuchi, D. Jelescu — SPECTRAL STUDIES IN THE CLASS OF PHOSPHONIC ACIDS III. A STUDY OF THE INFRARED SPECTRUM OF SOME AZOIC DERIVATIVES OF ETHYL ALPHA-(N-n-PROPYLAMINO)-O-HYDROXYBENZYLPHOSPHONATE

Ten azophosphonic compounds have been synthetized on which an IR spectral study was made. Vibration bands, characteristic for the existing groups in their molecule have been evidenced, and the structures suggested by the authors have been confirmed. The amphyonic structure was also studied, by the valency vibrations of the $—NH_2^+$ group from 2 700—2 400 cm^{-1} associated with those for deformation, from 1 620—1 570 cm^{-1}. The valency vibrations recorded could also be attributed to the following groups : —N=N— (1 580—1 500 cm^{-1}, and 1 060—1 040 cm^{-1}), —P—O—C—alkyl (1 270—1 220 cm^{-1}) ; —P=O (979—950 cm^{-1}, and deformation from 575 — to 550 cm^{-1}) ; — NO_2 (1 539—1 530 cm^{-1}, and 1 365—1 325 cm^{-1}) ; —COOH (1 710—1 680 cm^{-1}). The cited characteristic values have also been attributed for the other groups, according to data mentioned in the spcialized literature. These include $—CH_3$, $—CH_2$ and —CH outside the plane, as well as for the disubstituted benzenic nucleus 1,2 1,3 and 1,4 or trisubstituted 1, 2, 5.

Cercetări în clasa acizilor fosfonici III. Derivaţi azoici ai α-(N-izobutilamino)-o-hidroxibenzil-fosfonatului de etil

Gh. Zuchi, V. Zotta, B. A. Garan

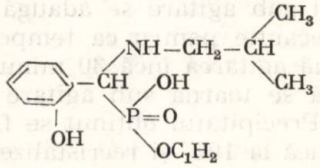
Facultatea de farmacie, I. M. F. Bucureşti

REZUMAT

S-au sintetizat 10 compuşi azoici derivaţi ai α-(N-izobutilamino)-0-hidroxibenzilfosfonatului de etil în vederea verificării capacităţii de complexare şi a eventualei acţiuni farmacodinamice a compuşilor organici cu grupări fosfonice. Drept componentă aminică s-au folosit anilina, o, m, p-nitroanilina, o, m, p-nitroanilina şi acizii o, m, p-aminocarboxilici. S-au stabilit condiţiile de lucru, randamentele şi unele constante fizico-chimice iar structura a fost verificată prin analiza cantitativă de azot şi fosfor şi confirmată printr-un studiu spectral în IR, UV şi vizibil.

Fosfaţi
Derivaţi

În preocupările noastre de a obţine noi reactivi organici cu grupări fosfonice înzestraţi cu capacitate de complexare sau cu proprietăţi de indicatori care să fie utilizaţi în titrările acido-bazice, am sintetizat 10 noi derivaţi azoici ai α-(N-izobutilamino)-o-hidroxibenzilfosfonatului de etil (1, 2) :



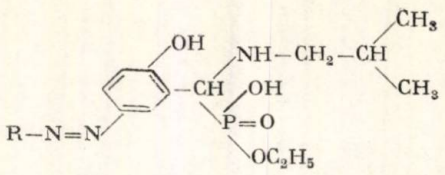
Pentru sinteză a fost folosită metoda generală de diazotare a aminelor aromatice şi cuplare cu compuşi fenolici. Structura produşilor finali, dedusă prin sinteză, a fost verificată prin determinări cantitative de azot şi fosfor (tabelul I) şi a fost confirmată printr-un studiu spectral în IR, UV şi vizibil, care va face obiectul unor lucrări ulterioare.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-fenil-azo-α-N-izobutil-amino-benzilfosfonic*

Anilina (0,45 g ; 0,005 moli) se dizolvă în 25 ml acid clorhidric 2 N, se răceşte pe gheaţă la 0° şi se diazotează cu soluţia de azotit de sodiu 2% (25 ml). După adăugarea întregii cantităţi de azotit de sodiu se

Tabelul I



Nr. crt.	R	G.M.	P.t.°	N%		P%	
				calculat	găsit	Calculat	Găsit
1		391,41	186	10,75	11,37	7,91	7,14
2	OH	407,41	163	10,30	10,70	7,60	7,11
3	OH	407,41	231	10,30	9,79	7,60	7,94
4	HO	407,41	197	10,30	10,50	7,60	7,30
5	NO_2	436,41	220	12,85	13,10	7,09	7,60
6	O_2N	436,41	195	12,85	13,30	7,09	7,70
7	O_2N	436,41	155	12,85	13,10	7,09	7,70
8	COOH	435,42	196	9,65	9,10	7,11	7,50
9	HOOC	435,42	175	9,65	9,12	7,11	7,70
10	HOOC	435,42	255	9,65	9,16	7,11	7,66

verifică pH-ul și excesul de ioni azotit cu hîrtie iod amidonată. Reactivul izo-BAHBF se dizolvă separat (1,45 g ; 0,005 moli) în 50 ml soluție de hidroxid de sodiu 2 N.

Se răcește la 0° și sub agitare se adaugă soluția sării de clorură de fenildiazoniu, cu precauție pentru ca temperatura să fie menținută între 0 și 5°. Se continuă agitarea încă 30 minute, se filtrează și soluția azocolorantului rezultată se toarnă sub agitare peste o soluție de acid clorhidric 2 N (50 ml). Precipitatul obținut se filtrează, se spală de mai multe ori cu apă, se usucă la 100° și recristalizează din acetonă. Rezultă 1,20 g (Rdt. 65,93%) produs brun-roșcat, solubil în metanol, etanol, acetonă, soluții de hidroxizi alcalini ; greu solubil în apă, insolubil în cloroform, teraclorură de carbon și soluții de acizi minerali.

2. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2'-hidroxifenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic.*

3. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3'-hidroxifenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic.*

4. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4'-hidroxifenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic.*

Tehnica de lucru este aceeași : se utilizează 0,55 g (0,005 moli) amină, iar produșii se recristalizează din acetonă, după ce în prealabil au fost spălați cu tetraclorură de carbon. Se obțin 1,10—1,50 g

(Rdt. 53,65—60,60%), produși colorați în roșu-brun, solubili în acetonă, etanol, metanol, soluții de hidroxizi alcalini, greu solubili în apă, insolubili în tetraclorură de carbon.

5. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2'-nitrofenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic.*

6. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3'-nitrofenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic.*

7. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4'-nitrofenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic.*

Se utilizează aceeași tehnică, luîndu-se în lucru 0,70 g (0,005 moli) amină. Prin recristalizare din acetonă se obțin 1,00—1,20 g (Rdt. 50—54%), produși brun-roșcați, solubili în aceiași solvenți.

8. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2'-carboxifenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic.*

9. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3'-carboxifenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic.*

10. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4'-carboxifenilazo)-α-N-izobutilaminobenzilfosfonic.*

Metoda de lucru este asemănătoare, acizii o, m, p-aminocarboxilici (0,70 g ; 0,005 moli) dizolvîndu-se în 20 ml etanol 95% la care se adaugă 20 ml acid clorhidric 2 N. Produșii au aceleași solubilități. S-au recristalizat tot din acetonă. obținîndu-se 1,2—1,30 g (Rdt. 54—62%) compuși colorți în roșu-brun.

Asupra noilor compuși sintetizați s-au efectuat determinări de azot și fosfor, iar studiul în IR, UV și vizibil, care va face obiectul unor lucrări ulterioare a confirmat structura propusă de autori.

CONCLUZII

S-au sintetizat 10 noi compuși azoici derivați de la α-N-izobutil-amino-o-hidroxibenzilfosfonatul de etil. Drept componentă aminică s-au utilizat anilina, o, m, p-hidroxianilina, o, m, p-nitroanilina și acizii o, m, p-aminocarboxilici. Structura a fost verificată prin determinări cantitative de azot și fosfor și studii spectrale în IR, UV și vizibil.

BIBLIOGRAFIE

1. GH. ZUCHI, V. ZOTTA, M. NEACȘU — *Farmacia (Buc.), 1980,* XXVIII, 1, 37.

2. GH. ZUCHI, V. ZOTTA, O. JELESCU — *Farmacia (Buc.),* 1982, XXX, 4.

Articol intrat în redacție la 11.I.1983

Indicele de clasificare : 615.739.169.2

SUMMARY

Gh. Zuchi, V. Zotta, B. A. Garan — INVESTIGATIONS IN THE CLASS OF PHOSPHONIC ACIDS. III. THE AZOIC DERIVATIVES OF α-(N-ISOBUTYLAMINO)-O-HYDROXYBENZYL-ETHYL PHOSPHONATE

Ten azoic compounds were synthesized, derivatives of α-(N-isobutylamino)-o-hydroxybenzyl ethyl phosphonate in order to verify the complexing capacity and eventual pharmacodynamic action of organic compounds with phosphonic groups. The amine component used were aniline, o, m, p-nitroaniline and o, m, p-aminocarboxylic acids. The working conditions, output and certain physicochemical constants were established, and the structure of the compounds was checked by quantitative nitrogen and phosphorus analysis, confirmed by spectral study in UV, IR and visible light.

РЕЗЮМЕ

Г. Зуки, В. Зотта, Б. А. Гаран — ИССЛЕДОВАНИЯ В КЛАССЕ ФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ. III. АЗОЕВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ α-N-ИЗОБУТИЛАМИНО-О-ГИДРОКСИБЕНЗИЛЭТИЛФОСФОНАТ

Были синтетизированы 10 азоевых соединений, производных α-(N-изобутиламино)-О-гидроксибензилэтилфосфоната с пылью проверки способности комплексации и эвентуального фармакодинамического действия органических соединений с фосфоновыми группировками. В качестве аминового компонента былл использованы анмлин, о, м, р-нитроанилин и о, м, р-аминокарбоновые кислоты. Были установлены условия работы, полезное действие и некоторые физико-химические показатели, а структура была проверена количественным анализом азота и фосфора и подтверждена спектральным исследованием в IR, UV и видимом спектре.

Cercetarea acțiunii antiinflamatorii locale și fotoprotectoare a uleiurilor grase obținute din semințele de cătină și pătlagină

Anișoara Hrișcu, Em. Grigorescu, Ursula Stănescu

Laboratorul de farmacognozie (prof. dr. **Em. Grigorescu**)
Facultatea de farmacie, Iași

REZUMAT *Studiind acțiunea antiinflamatoare locală a uleiurilor grase extrase din semnitele de* Hippophaë rhamnoides L. *și semințele drogului colectiv* Plantaginis semen, *precum și acțiunea lor fotoprotectoare, s-a pus în evidență, că ambele uleiuri sînt dotate cu proprietăți antiinflamatoare locale și fotoprotectoare.*

Uleiul din semințele de cătină albă prezintă activitatea antiinflamatoare locală cea mai intensă, în timp ce uleiul de pătlagină este un fotoprotector mai bun.

Aceste calități farmacodinamice recomandă uleiurile studiate ca baze grase, respectiv adjuvanți, în obținerea unor forme farmaceutice destinate tratamentului arsurilor, degerăturilor și al leziunilor produse de radiațiile ultraviolete.

Antiinflamatoare
Plante medicinale
Extracte

Atît fructele de cătină albă, cît și semințele de pătlagină sînt utilizate pe scară largă în terapeutica clasică și empirică. Semințele unor specii de *Plantago* și-au găsit și ele utilizarea în terapia modernă, fie datorită conținutului ridicat în substanțe mucilaginoase (1), fie datorită uleiului gras cu acțiune antisclerozantă (2).

Semințele de cătină albă, ca dealtfel și semințele speciilor *Plantago major, P. medie* și *P. lanceolata*, au fost mai puțin studiate. În cadrul unor cercetări anterioare (3, 4, 5, 6), am descris izolarea și caracterizarea fizico-chimică a fracțiunilor lipofile obținute din semințele de *Hippophaë rhamnoides L.* și *Plantago sp.*, precum și acțiunea antipeptică a mucilagiului din semințele de pătlagină.

Continuînd cercetarea acțiunii farmacodinamice a uleiurilor obținute din semințele de cătină și pătlagină, am considerat interesantă investigarea acțiunii potențial antiinflamatoare locală și fotoprotectoare a acestora.

Pentru a putea trece la descrierea experiențelor efectuate în acest scop, considerăm necesar să reamintim unele caracteristici fizico-chimice ale uleiurilor, relevate cu ocazia studiilor noastre anterioare,

date care, desigur, influenţează într-un sens sau altul calităţile farmacodinamice pe care acestea le dezvoltă.

Constantele fizico-chimice ale celor două uleiuri sînt reunite în tabelul I, randamentele la extracţia seminţelor fiind de 21% ulei gras pentru *Hippophaë rhamnoides* şi respectiv 12,8% pentru drogul colectiv *Plantaginis Semen.*

Tabelul I

Constante	Seminţe	
	Hippophaë rhamnoides	*Plantago sp.*
Densitate relativă	0,942	0,922
Punct de inflamabilitate	120°C	110°C
Indice de refracţie	1,4680	1,4730
Culoare de iod (ml)	82,6	23,62
pH	5,3	5,4
Substanţă uscată (%)	73,10	76,08
Insaponifiabil (%)	4,86	8,09
Fosfatide (%)	0,30	3,04
Indice de saponificare	206,35	203,21
Indice de iod	66,87	89,67
Aciditate liberă	11,50	7,88 (7)

Repartiţia procentuală a acizilor graşi angajaţi în esterificarea glicerolului a fost stabilită prin intermediul analizei gaz-cromatografice, pentru ambele uleiuri vegetale, utilizîndu-se un gazcromatograf de tip Perkin-Elmer F-11.

Tabelul II

C/F	Acid gras	Seminţe	
		Hippophaë rhamnoides,	*Plantago sp.*
14 : 0	miristic	0,25	—
16 : 0	palmitic	63,38	23,20
16 : 1	palmitoleic	9,37	—
18 : 0	stearic	5,65	13,20
18 : 1	oleic	5,15	37,40
18 : 2	linoleic	17,20	25,30
18 : 3	linolenic	—	0,90 (8)

MATERIAL ŞI METODĂ

I. *Determinarea acţiunii antiinflamatorii locale a uleiului din seminţele de cătină şi seminţele de pătlagină*

Pentru demonstrarea acţiunii antiinflamatoare locale, am folosit metoda descrisă de Winder şi colab. (9), modificată de noi, în care am produs un eritem inflamator sub acţiunea radiaţiilor ultraviolete, emise de o lampă cu vapori de mercur, de 500 W.

După o serie de tatonări privind distanța și timpul optim de expunere la razele ultraviolete, am constatat că rezultatele cele mai concludente se obțin expunînd cobaii timp de 1 minut, distanța dintre arcul lămpii și zona dorsală depilată a cobaiului fiind de 10 cm, cînd eritemul obținut este de mare intensitate, fără a produce însă leziuni.

Experimentul s-a efectuat pe loturi de cobai de ambele sexe cu greutate între 300—500 g, depilați pe spate în preziua testării. În timpul iradierii, spatele depilat al cobaiului a fost acoperit cu o folie de cauciuc, prevăzută cu 3 orificii distanțate la 10 mm, fiecare orificiu avînd un diametru de 7 mm.

Uleiurile cercetate s-au aplicat pe zona dorsală depilată, limitată de cele 3 orificii, imediat și la două ore după expunerea la iradiere cu raze ultraviolete.

Deoarece în cadrul experimentării s-a constatat că eritemul cel mai evident se produce la 16 ore de la iradiere, culegerea rezultatelor s-a făcut, în tot cursul testărilor, după acest interval.

S-a notat cu zero inexistența oricărui eritem, cu 0,5 eritemul parțial, iar cu 1 eritemul total, maximum de punctaj posibil pe cobai fiind 3.

Am notat cu :

Np — numărul punctelor obținute pe lotul de cobai ;

Nc — numărul de cobai din lot ;

Npm — numărul mediu de puncte pe cobai (punctaj mediu pe cobai), astfel încît rezultă relația :

$$Npm = \frac{Np}{Nc}$$

Am definit ca procentaj de inhibiție al eritemului, notat cu I%, ca fiind :

$$I\% = \frac{3 - Npm}{3} \cdot 100,$$

ceea ce reprezintă zonele rămase neinflamate din totalul suprafețelor inflamabile, raportat la suprafața totală în %.

Coeficientul de activitate (CA), s-a calculat făcînd raportul dintre procentajul de inhibiție al eritemului obținut la cobaii tratați cu uleiurile cercetate și procentajul de inhibiție obținut la cobaii tratați cu *Oleum Helianthi*, ca substanță de referință. Am folosit uleiul de floarea soarelui ca martor, deoarece prezintă ușoare acțiuni locale antiinflamatoare și fotoprotectoare, fiind totodată uleiul cel mai folosit în tehnica farmaceutică din România.

II. *Determinarea activității fotoprotectoare*

Activitatea fotoprotectoare a acelorași uleiuri vegetale a fost cercetată folosind de asemenea, ca model experimental, eritemul obținut în urma iradierii cu radiații ultraviolete. În acest caz, uleiurile cercetate au fost aplicate pe pielea depilată cu două ore și imediat înaintea iradierii.

Rezultatele au fost citite după 16 ore.

DISCUȚIA REZULTATELOR

Activitatea antiinflamatoare locală este evidențiată de datele cuprinse în tabelul III. în comparație cu uleiul de floarea soarelui ca substanță de referință și față de cobaii martor, netratați.

Punctajul mediu obținut la lotul tratat cu uleiul din semințele de cătină este egal cu 1,02 și reprezintă un procentaj de inhibiție a eritemului inflamator egal cu 66% față de martori, la care procentajul de inhibiție este zero, deci eritemul se manifestă în proporție de 100%.

Coeficientul de activitate antiinflamatoare locală pentru uleiul semințelor de cătină este egal cu 1,18, deci cel mai activ din uleiurile cercetate, în ceea ce privește acțiunea antiinflamatoare locală.

Tabelul III

Substanța aplicată	Nr. cobai pe lot	Punctaj mediu pe cobai	Inhibiția eritemului %	Coeficient de activitate
Martori	12	3	0	0
Oleum hippophaës	21	1,02	66,0	1,18
Oleum plantaginis	18	1,72	42,6	0,76
Oleum helianthi	12	1,33	55,6	1,00

Procentajul de inhibiție al eritemului inflamator manifestat de uleiul din drogul colectiv *Plantaginis semen* este de 42,6% față de martori, dar mai mic decît cel dat de uleiul de referință, care este de 55,6%. Coeficientul de activitate antiinflamatoare locală pentru uleiul semințelor de pătlagină este de 0,76, fiind mai puțin activ decît celelalte două uleiuri, de floarea soarelui și de cătină.

Activitatea fotoprotectoare este ilustrată de rezultatele incluse în tabelul IV.

Tabelul IV

Substanța aplicată	Nr. cobai pe lot	Punctaj mediu pe cobai	Inhibiția eritemului %	Coeficient de activitate
Martori	12	3	0	0
Oleum hippophaës	22	1,56	48,00	0,74
Oleum plantaginis	24	1,06	64,70	1,09
Oleum helianthi	12	1,16	61,70	1,00

În acest caz, *Oleum Plantaginis* manifestă un procentaj de inhibiție egal cu 64,70% față de martori, prezentînd activitatea fotoprotectoare cea mai intensă. Coeficientul de activitate fotoprotectoare manifestat de acest ulei este egal cu 1,09, fiind mai activ în acest sens decît celelalte două uleiuri.

Rezultatele obținute cu ocazia acestei experimentări demonstrează că atît uleiul extras din semințele de *Hippophaë rhamnoides*, cît și din semințele de *Plantago (P. major, P. media, P. lanceolata)* sînt dotate cu proprietăți antiinflamatoare locale și fotoprotectoare. Uleiul din

semințele de cătină prezintă activitatea antiinflamatoare locală cea mai intensă, în timp ce uleiul de pătlagină este un mai bun fotoprotector.

Dacă avem în vedere compoziția chimică citată în literatură (10, 11, 12, 13) a uleiurilor rezultate din bacele de cătină și respectiv semințele speciei *Plantago ovata*, această acțiune s-ar putea explica printr-un paralelism chimic.

Existența acizilor grași esențiali : acid oleic, linoleic, linolenic din compoziția uleiurilor cercetate ar explica proprietățile lor farmacodinamice locale și utilizarea lor în diverse tipuri de dermatoze și eczeme.

Pentru prevenirea efectelor nocive ale radiațiilor care produc accidente eritematoase se folosesc produse antisolare cu proprietăți filtrante (14, 15).

Activitatea farmacodinamică locală evidențiată la cele două uleiuri vegetale le indică ca adjuvanți în tratamentul arsurilor, degerăturilor, precum și al leziunilor produse de radiații, calități ce lipsesc uleiulrilor minerale care, deseori, constituie în practica noastră farmaceutică mediul de dispersie pentru o serie de principii active, ce se adresează tratamentului unor astfel de afecțiuni.

BIBLIOGRAFIE

1. WEISS R. — Lehrbuch der Phytotherapie, Hippokrates Verlag, Berlin, 1976.
2. AHMED Z. F., RISK A. M., HAMMOUDA F. M. — Progress in the Field of Plant Drugs. Symposium, Poznan, 1970.
3. CROITORU VALERIA — Studiul capacității proteolitice a unor droguri vegetale utilizate în medicina empirică. Teză de diplomă, I.M.F., Iași, 1972.
4. AUR MARIA MAGDALINA — Studiul fitochimic al unor specii utilizate în medicina populară. Teză de diplomă, I.M.F. Iași, 1974.
5. VĂTĂMAN R., PAMFIL A., GRIGORESCU EM., STĂNESCU URSULA, BOGDAN FL., RADU C. — *Rev. med.-chir.*, 1975, 79, 571.
6. ROȘU AURA — Cercetări privind acțiunea fitohormonală a unui extract preparat din semințele de *Hippophaë rhamnoides L.* Sesiunea științifică studențească, faza națională, Tg. Mureș, 1976.
7. * * * — STAS 145/67 — prevederi pentru uleiuri vegetale utilizate în industria alimentară.
8. STĂNESCU URSULA, VLĂDESCU C., IONESCU ZINICA, GRIGORESCU EM., IONESCU A., GROSU I. — Simpozionul „Aspecte actuale ale medicamentului", Iași, noiembrie, 1977, 464.
9. WINDER C. V., WAX V., BURR V., BEEN M. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1958 *116*, 261.
10. GRIGORESCU EM. — Studiul farmacognostic și fitochimic al speciei *Hippophaë rahmnoides L.*, indigenă. Teză de dizertație, București, 1963.
11. RACZ G., LAZA A., COICIU EVD. — Plante medicinale și aromatice, Ed. Ceres, Bucuresti, 1970.
12. GRIGORESCU EM., STĂNESCU URSULA — *Farmacognozie*, vol. IV, Litografia I.M.F. Iași.
13. GRIGORESCU EM., STĂNESCU URSULA — *Farmacognozie, vol IV*, Litografia I.M.F. Cluj-Napoca, sub tipar.
14. COLOT M., DIRKS M., DERRIDER G., CHARLIER R. — *Thérapie*, 1973, *28*, 775.
15. BRUHN W. — *Dragoco Report*, 1978, *25*, 171.

Articol intrat în redacție la 3.IX.1981

Indicele de clasificare : 615.32—017.59

RECENZIE

PEROXIDAREA ÎM CHIMIE, BIOLOGIE ŞI MEDICINĂ,

Radu Olinescu

Ed ştiinţifică şi enciclopedică, Bucureşti, 1982, 239 p.

După cum arată autorul în postfaţa lucrării, între anii 1979 şi 1981, s-a dezvoltat mult interesul multidisciplinar pentru peroxidare, atît sub aspectul cercetării fundamentale, cît şi al celei aplicative. Această perioadă a fost rodnică mai ales pentru cercetarea proceselor de peroxidare în domeniile biologiei şi medicinii.

Din această ordine de idei şi în conformitate cu titlul lucrării cuprinde două părţi distincte şi anume : prima care prezintă mecanismele generale de activare a oxigenului şi de peroxidare în mediile nebiologice şi cea de a doua parte, care prezintă un interes special pentru biologie şi medicină, referindu-se la peroxidarea în mediile biologice.

In această ultimă parte alcătuită din 7 capitole sînt explicate o seamă de sisteme biochimice şi substraturi ale peroxidării cu implicaţiile lor în diverse procese fiziologice, precum şi sistemele de protecţie contra peroxidării în organisme.

Deosebit de interesante sînt capitolele 10 şi 11, care tratează unele stări patologice, anume peroxizii lipidici şi peroxizii acizilor nucleici. Creşterea peroxidării lipidelor în membrane poate avea loc în situaţii fireşti sau întîmplătoare (accidentale) ale organismului. cum ar fi bătrîneţea, hiperoxia (în aviaţie, astronautică, scufundări în adîncime sau practica medicală, cînd se adiminstrează doze mai mari de oxigen, în chirurgie, astm, apoplexie) sau hepatotoxicitatea şi formarea de peroxizi ca urmare a metabolizării unor substanţe chimice şi medicamentoase (ex. : intoxicatiile cu tetraclorura de carbon, etanol, cu ierbicidul paraquat, bromtriclormetan, D.D.T. şi alte insecticide clorurate.

Tot o implicare a peroxidării lipidelor în membrane este recunoscută şi în boli ca ateroscleroză şi diabet sau în procesul inflamator.

Peroxidarea acizilor nucleici ar putea explica mutaţiile (este cunoscut rolul unor agenţi mutageni ca ozonul, radiaţiile ionizante, ultravioletele şi anumite substanţe chimice), bolile de iradiere, fotodermitele şi concerul.

Rod al cercetărilor şi studiilor întreprinse de autor pe parcursul a 11 ani, lucrarea „Peroxidarea în chimie, biologie şi medicină" sintetizează datele mai vechi şi mai noi în ceea ce priveşte peroxidarea în domeniile amintite, ceea ce reiese cu prisosinţă din materialul documentar extrem de bogat, reprezentat prin cele 1 000 citări bibliografice.

Lucrarea este utilă unor specialişti din domenii foarte variate de cercetare, ca industria chimică, biologie biochimie, medicină, cît şi profesioniştilor, pentru lărgirea orizonturilor culturii de specialitate.

Cercet. şt. *Silvia Chereches*
I.C.S.M.C.F.

Cercetări asupra uleiului volatil din Ocimum basilicum L.

Viorica Hodişan, G. Tibori şi M. Tămaş

Facultatea de farmacie, I.M.F. Cluj-Napoca, I.P.M. Orăştie

REZUMAT *S-a cercetat uleiul volatil de* Ocimum basilicum L. *(fam.* Laminaceae) *cultivat în R. S. România, sub aspect cantitativ şi calitativ.*

Conţinutul în ulei volatil al părţii aeriene a plantei Basilici herba *este cuprins între 0,28—0,38 ml/100 g material lipsit de umiditate.*

Prin cromatografie în strat subţire şi prin cromatografie în fază gazoasă au fost identificate şi determinate cantitativ următoarele componente ale uleiului volatil de busuioc: metilchavicol (33,76%) şi linalool (24,76%), componente principale, şi α-pinem, camfen, β-pinem, limonen+ocimen, α-terpinem, 1,8 cineol+p-cimol, γ-terpinem, alcoocinem, alcool fenichilic, α-terpineol, geraniol, nerol, α-cariofilen, acetat de terpenil, anetol, eugenol, α-humulen şi γ-humulen.

Uleiul volatil are următoarele constante fizico-chimice: $d_{20}^{20}=0,8962-0,8990$; $n_D^{20}=1,4845-1,48456$; $[\alpha]_D^{20}=-10,30-\ -11,80$

Uleiuri volatile
Plante medicinale

Ocimum basilicum L. — busuioc — (fam. *Lamiaceae*) este o palntă originară din India, care a fost introdusă în Europa la mijlocul sec. al XVI-lea. Se cultivă astăzi în toate regiunile ţării, în grădini, parcuri, pentru mirosul său caracteristic, aromat. În partea de sud a ţării se fac culturi în scop industrial (2).

Basilici herba, partea aeriană a plantei, şi *Aetheroleum basilici*, uleiul volatil de busuioc, au proprietăţi aromatizante, carminative, stomahice şi sedative (1, 2, 15). Uleiul volatil îşi găseşte largi întrebuinţări în industria parfumurilor şi în cosmetologie.

Dat fiind că specia cultivată în România, pînă în prezent, nu a constituit obiectul unor cercetări chimice, în lucrare s-a studiat uleiul volatil, determinîndu-se conţinutul său în drog, constantele fizico-chimice şi componenţii săi principali.

MATERIAL ŞI METODE

Pentru determinarea cantitativă a uleiului volatil am folosit *Basilici herba*, provenită de la Trustul Plafar. Materialul uscat şi fragmentat la 2—3 cm s-a antrenat cu vapori de apă, conform metodei prevă-

zută în Farmacopeea Română ed. a IX-a (17), cantitatea de ulei volatil raportîndu-se la 100 g material lipsit de umiditate (ml/g). Constantele fizico-chimice s-au determinat, de asemenea, după normele din Farmacopeea Română ed. a IX-a (17).

Analiza calitativă a uleiului volatil s-a efectuat prin cromatografia în strat subțire (CSS) și prin gaz-cromatografie (GC), utilizîndu-se ulei volatil extras în condiții de laborator, comparativ cu uleiul volatil obținut industrial la IPM Orăștie.

Pentru CSS s-au folosit plăci de sticlă de 10 × 15 cm, pe care s-a întins un strat de 0,25 mm silicagel G (Merck), uscate și activate timp de 1 oră la 110°C. Ca sistem de solvenți sa utilizat amestecul toluen-acetat de etil (4 : 1), iar pentru revelare, vanilină 5% în acid sulfuric concentrat, urmate de citire la lumina zilei și vanilină 0,5% în acid sulfuric concentrat, + etanol (40+10), urmată de încălzire timp de 5—7 min. la 110°C (6, 13).

Cromatografia în fază gazoasă s-a efectuat în următoarele condiții :

— aparat Carlo Erba 2 400 V

— F.I.D. cu gaz purtător azot 25 ml/min., hidrogen 30 ml/min., aer 300 ml/min.

— coloană 2,5 ml/4×2 mm FFAP 20% pe chromosorb W silanizat 80—100 mesh.

— temp. det. 200°C, temp. inj. 200°C.

— temp. programată 100—185°C cu 9°/min.

— atenuare $10^2 \times 32$. Cantit. inj. 0,02 µl

— viteza hîrtiei 24 inch./oră.

Conținutul în linalool al uleiului volatil, unul din principalele componente, s-a determinat, în ambele uleiuri volatile, prin trei metode : semicantitativ prin CSS, spectrofotometric și cu ajutorul gaz-cromatogramei, iar determinarea cantitativă a celorlalți componenți identificați s-a calculat după gaz-comatogramă.

Prin CSS linaloolul s-a determinat prin compararea mărimii și intensității spoturilor date de linaloolul pur și cel din uleiurile volatile (12). În acest scop, pe o cromatoplacă cu silicagel G s-au aplicat 5, 10, 20, 30, 40 µl din soluții benzenice 1% de linalool pur și de uleiuri volatile de *O. basilicum*. Compararea spoturilor s-a făcut după developare și revelare cu reactivii citați mai sus.

Determinarea spectrofotometrică a linaloolului s-a determinat după tehnica indicată de Karawya și colab. (6), care se bazează pe reacția de colorare în albastru verzui a linaloolului cu vanilina sulfurică.

Concentrația componentelor identificate gaz-comatogramă s-a determinat prin metoda triangulației.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În *Basilici herba* am determinat un conținut de 0,28—0,38 ml ulei volatil/100 g material lipsit de umiditate.

Uleiul volatil de busuioc este un lichid de culoare galbenă, cu miros caracteristic, aromat, solubil în benzen, cloroform, alcool absolut, alcool de 80° și are următoarele constante fizico-chimice :

$d_{20}^{20} = 0{,}8962 - 0{,}8990$; $n_D^{20} = 1{,}4845 - 1{,}4850$; $[\alpha]_D^{20} = -10{,}30 - 11{,}80$

Prin CSS s-au evidențiat 8 spoturi în uleiul volatil extras în laborator, iar în cel industrial 11 spoturi, dintre care s-au identificat :

linalool (Rf=0,64), 1.8-cineol (Rf=0,75) şi limonen (Rf=0,83). Spotul cu Rf=0,70, de culoare violetă, este similar cu metil-chavicolul, componentul principal din uleiul de *Artemisia dracunculus*, aplicat în paralel.

Prin cromatografie în fază gazoasă s-au identificat 25 de componente, dintre care 20 au fost identificate pe baza timpului de retenţie, comparativ cu a substanţelor etalon (fig. 1, tabelul I).

Din determinările cantitative efectuate asupra linaloolului prin CSS se apreciază o valoarea de cca 30% în uleiul volatil industrial, spotul de 30µl fiind cel mai apropiat ca dimensiune şi intensitate, de cel al linaloolului etalon, aplicat în concentraţie de 10 µl.

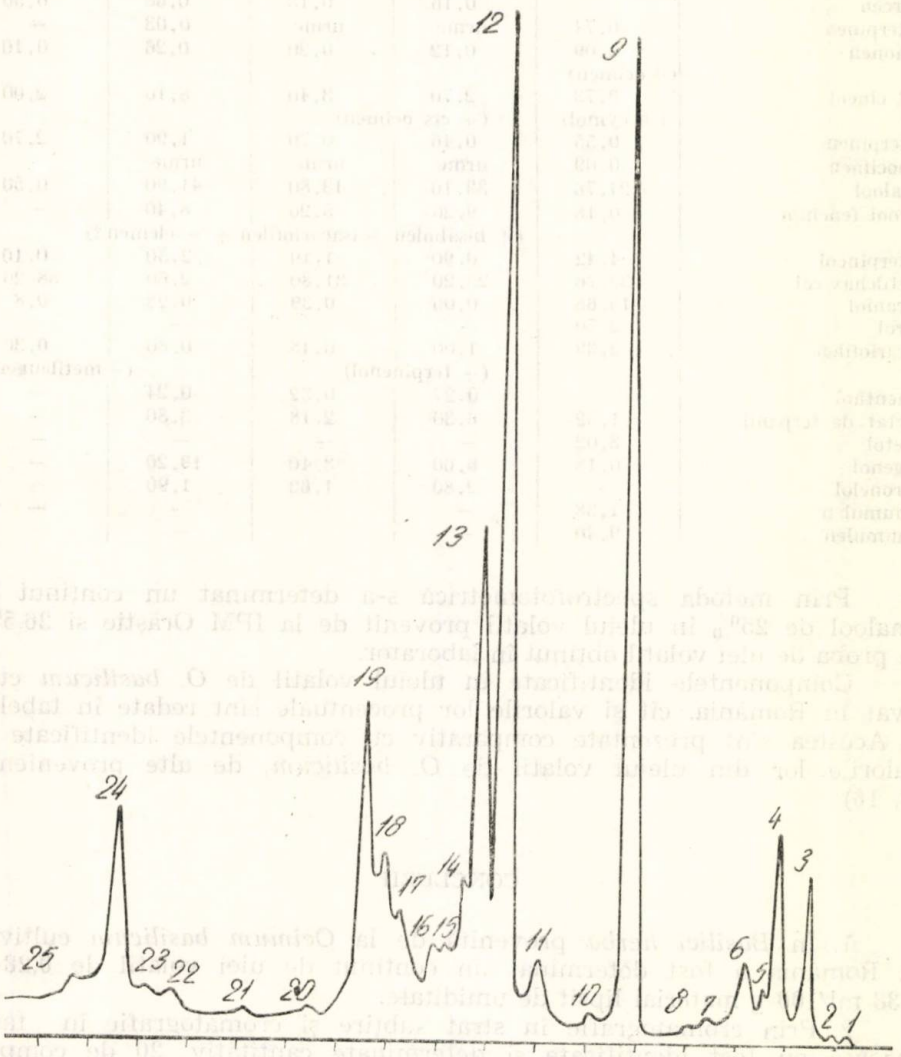


Fig. 1. — Cromatograma în fază gazoasă a uleiului volatil de *Ocimum basilicum*

1 — α — pinen, 2 camfen, 3 — B — pinen, 4 — limonen + ocimen, 5 α — terpinen, 6—1,8 cineol + p-cymol, 7 — γ — terpinen, 8 — aloocimen, 9 — linalool, 10 — alcool fenchilic, 11 — α — terpineol, 12 — metilchavicol, 13 — geraniol, 14 — nerol, 15 — α — cariofilen, 16 — acetat de terpenil, 17 — neidentificat, 18 — anetol, 19 — neidentificat, 20 — neidentificat, 21 — eugenol, 22 — neidentificat, 23 α — humulen, 24 β — humulen, 25 — neidentificat.

Tabelul I

Componentele uleiului volatil de Ocimum basilicum L. din R. S. România, comparativ cu ale uleiului volatil de alte proveniențe

Componenta	Ulei volatil				
	românesc %	francez %	italian %	marocan %	tailandez %
α-pinen	0,13	0,11	0,17	0,35	0,20
camfen	0,13	0,07	0,02	0,09	0,10
β-pinen	4,01	0,21	0,26	0,67	0,30
caren	—	0,06	0,07	0,33	—
mircen	—	0,16	0,18	0,68	0,50
α-terpinen	0,74	urme	urme	0,03	—
limonen	5,09 (+ ocimen)	0,12	0,20	0,26	0,10
1,8 cineol	3,73 (+ cymol)	2,70 (+ cis ocimen)	3,40	8,10	2,00
γ-terpinen	0,55	0,46	0,70	1,90	2,70
aloocimen	0,09	urme	urme	urme	—
linalool	24,76	39,10	43,80	41,90	0,50
alcool fenchilic	0,18	9,20 (+ bisabolen + isacariofilen + — elemen ?)	5,20	8,40	—
α-terpineol	4,42	0,90	1,19	2,50	0,10
metilchavicol	33,76	23,20	31,80	2,60	88,20
geraniol	15,68	0,05	0,39	0,28	0,8
nerol	2,70	—	—	—	—
α-cariofilen	2,39	1,00 (+ terpinenol)	0,48	0,80	0,30 (+ metileugenol)
menthol	—	0,27	0,32	0,24	—
acetat de terpenil	1,52	6,30	2,18	3,80	—
anetol	8,02	—	—	—	—
eugenol	0,18	6,60	3,40	19,20	—
citronelol	—	2,80	1,63	1,90	—
α-humulen	1,38	—	—	—	—
β-humulen	9,40	—	—	—	—

Prin metoda spectrofotometrică s-a determinat un conținut în linalool de 25% în uleiul volatil provenit de la IPM Orăștie și 26,5% în proba de ulei volatil obținut în laborator.

Componentele identificate în uleiul volatil de *O. basilicum* cultivat în România, cît și valorile lor procentuale sînt redate în tabelul I. Acestea sînt prezentate comparativ cu componentele identificate și valorile lor din uleiul volatil de *O. basilicum*, de alte proveniențe (7, 16).

CONCLUZII

1. În *Basilici herba* provenită de la *Ocimum basilicum* cultivat în România a fost determinat un conținut de ulei volatil de 0,28—0,38 ml/100 g material lipsit de umiditate.

2. Prin cromatografie în strat subțire și cromatografie în fază gazoasă au fost identificate și determinate cantitativ 20 de componente, între care metilchavicolul și linaloolul sînt componentele principale.

3. Au fost determinate constantele fizico-chimice ale uleiului volatil din *Ocimum basilicum*.

BIBLIOGRAFIE

1. BEZANGER-BEAUQUESNE L. şi cloab. — Les plantes dans le thérapeutique moderne, Maloine (Librairie) S.A., Paris, 1975.
2. CRACIUN F., BOJOR O., ALEXAN M. — Farmacia naturii, Ed. „Ceres", Bucureşti, 1977, vol. II.
3. GILDEMEISTER E., HOFFMANN FR. — Die Atherische Ole, Ed. III-a, VII, Akademie-Verlag, Berlin, 1960.
4. GUPTA S. şi colab. — *Flavour Ind.*, 1971, *2*, 707—808.
5. HEGNAUER R. — Chemotoxonomie der Pflanzen, Ed. IV Birkhäuser Verlag, Basel-Stuttgart, 1966.
6. KARAWYA M. S. şi colab. — V Congr. Intern-Oleos Essent., Rio de Janeiro, 11—16 oct. 1971, Lucrările Congresului, 1972, p. 165—167.
7. LAWRENCE M. S. şi colab. — *Flavour Ind.*, 1972, 3, 47—49 ; *Milt. Berich.*, 1972, 12.
8. MASADA Y. — Analysis of Essential Oils by Gas-Chromatography and Mass Spectrometry, Wiley and Sons, Inc., John, New York-Londra-Sydney-Toronto, 1976.
9. PECOUT W. — *Soap, Parfum, Cosmet.*, 1972, *45*, 4, 223—229 ; C.A., 1972, 77105504.
10. POGANY D. şi colab. — *J. pharm. Sci.*, 1967, *56*, 532.
11. SACCO T. — *Riv. Agric. Subtrop. Tropic.*, 1960, *54*, 1, 76 ; *Milt. Berich.*, 1961, 77.
12. SHELLARD E. J. — Quantitative Paper and Thin-Layer Chromatography, Academia Press Inc. Ltd., Londra-New York, 1968.
13. STAHL E. — Dunnschicht Chromatographie, Springer-Verlag, Berlin-New York, 1967.
14. TETENY P. — Infraspecific Chemical Taxa of Medicinal Plants Akademiai Kiado, Budapesta, 1970.
15. VALNET J. — Aromatherapie, Maloine (Librairie), S.A., Paris, 1972.
16. ZOLA A., GARNERO J. — *Parfums, cosmet., savons Fr.*, 1973, *3*, 15 ; *Milt. Berich.*, 1973, 13.
17. * * * — Farmacopeea Română, ed. a IX-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.
18. * * * — *Flora Republicii Socialiste România*, Acad. R.S.R., Bucureşti, 1961, vol. VIII.

Articol intrat în redacţie la 5.I.1982

Indicele de clasificare · 615.32 Ocimum basilicum L.:615.415.7

SUMMARY

Viorica Hodişan, C. Tiberi, M. Tămaş — STUDIES ON THE VOLATILE OIL FROM *OCIMUM BASILICUM L.*

The volatile oil from *Ocimum basilicum L.* was studied, resulting from plants cultivated in Romania. Quantitative and qualitative aspects were investigated. The contents in volatile oil of the aerial part of the plant *Basilici herba* varies between 0.28 and 0.38 ml per 100 g of dry material. Chromatography (thin-layer and gas variants) was used for the identification and quantitative determination of the following components of the volatile glico-methylchavicol (33.76%) and linalool (24.76%) the main components, and alpha-pimen, camphen, beta-pinem, limonen, ocimen, alpha-terpinem, 1,8 cineol+p-cimol, gamma-terpinen, aloocimen, phenchil alcohol, alpha-terpineol, gereniol, nerol, alpha-caryophilen, terpenyl-azotate anetol, eugenol, alpha-humulen and beta-humulen. The volatile oil has the following physico-chemical constants : $d_{20}^{20} = 0{,}8962 - 0{,}8990$; $n_D^{20} = 1.4845 - 1.4850$; /alpha/$_D^{20} = 10.30 - 11.80$

РЕЗЮМЕ

Виорика Годичиан, Г. Тибори, М. Тэмаш — ИССЛЕДОВАНИЯ В СВЯЗИ С ЛЕТУЧИМ МАСЛОМ, СОДЕРЖАЩИМСЯ В *OCIMUM BASILICUM L.*

Авторы исследовали с количественной и с качественной точек зрения летучее масло, полученное из *OCIMUM BASILICUM*), растения, выращенного с СР Румынии.

Содержание летучего масла в надземной части растения BASILICI HERBA колеблется от 0,28 до 0,38 мл/100 г лишенного влажности материала.

При помощи хроматографии на тонком слое, а также и газовой хроматографии были выявлены и количественно определены следующие составные части летучего масла базилика: метилкавикол (33,76%) и линалоол (24,76%), которые являются главными составными частями, и α-пинен, камфен, β-пинен, лимонен + окимен, α-терпинен, 1,8 кинеол + *p*-кимол, γ-терпинем, алкокинем, фенкиловый алкоголь, α-терпинеол, гераниол, нерол, α-кариофилен, ацетат терпенила, анетол, эугенол, α-гумулен и β-гумулен.

Физико-химические константы летучего масла — следующие: $d_{20}^{20} = 0{,}8962 - 0{,}8990$; $n_D^{20} = 1{,}4845 - 1{,}4850$; $[\alpha]_D^{20} = 10{,}30 - 11{,}80$.

Contribuţii la studiul picăturilor otice cu sulfat de kanamicină

Aneta Verbuţă, Margareta Mihalache, Elena Pavlov, Garbiela Duda, Georgeta Grosu, Dona Pateli

Facultatea de farmacie, Oficiul farmaceutic, Policlinica nr. 1, Iaşi

REZUMAT *S-au elaborat 9 formulări cu sulfat de kanamicină 1% în solvenţii glicolici utilizaţi în terapia otică : glicerina, alcoolul de 70°, propilenglicolul şi PEG-400 ca atare sau diluaţi cu apa 1 : 1, sub formă de picături.*

S-au selectat cu formule de stabilitate fizico-chimică şi activitate antimicrobiană optimă soluţia glicerinată ca atare şi hidratată 1 : 1. Aceste formule sînt active în tratamentul otitelor cronice, în otoree cronică sau osteomastoidite prin distrugerea florei cu piocianic, stafilococ patogen. Klebsiella, *streptococ B hemolitic şi inactive faţă de proteus.*

Kanamycinum sulfuricum
Otită

Informaţiile recente referitoare la tehnologia preparatelor otice (1, 2, 3, 4, ş.a.), precum şi oficinalizarea picăturilor pentru ureche în F.R. IX (5), alături de numeroase farmacopei moderne — Pharmacopoeia Nordica, Pharmacopoea Boemoslovenica, Britisch Pharmaceutical Codex ş.a. —, impulsionează derivatizarea medicamentului din acest domeniu de tratament.

De asemenea, raportările privind posibilitatea administrării sulfatului de kanamicină în terapia otică prin citarea (16) preparatului tipizat „Otokalimin", care înlătură suspiciunile privitoare la toleranţa biologică locală a acestui antibiotic, precum şi faptul că sulfatul de kanamicină s-a dovedit un antibiotic stabil în soluţia apoasă (7), ne-au condus la acest studiu.

În acest context am urmărit să precizăm care solvent glicolic din cei folosiţi în terapia otică este compatibil, timp mai îndelungat, cu sulfatul de kanamicină, sub aspect fizico-chimic, al activităţii antibiotice şi al biodisponibilităţii, sub formă de soluţie 1%.

MATERIAL ŞI METODĂ

În intenţia selectării unei formule optimizate de picături pentru ureche cu sulfat de kanamicină, am elaborat 9 formule pe care le prezentăm în tabelul 1.

Tabelul 1

Formule de picături pentru ureche cu sulfat de kanamicină

Ingredientul	Formula — g —								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Sulfat de kanamicină	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Glicerină	—	99,0	—	—	49,5	—	—	49,5	—
Propilenglicol	—	—	99,0	—	—	49,5	—	—	—
Alcool 70°	—	—	—	99,0	—	—	—	49,5	49,5
PEG — 400	—	—	—	—	—	—	49,5	—	—
Apă distilată	99,0	—	—	—	49,5	49,5	49,5	—	49,5

La preparare se constată că formula 3 este o suspensie foarte fină, iar formula 7 are o opalescență foarte slabă, care, în timp de 2—3 zile, separă un lichid brun-roșcat, formulă pe care o apreciem ca inoportună pentru scopul urmărit.

Calitatea celorlalte formulări a fost urmărită periodic, timp de 4 luni, prin măsurarea pH-ului, a conductibilității electrice, a indicelui de refracție, cedarea și activitatea antibioticului, precum și toleranța biologică și eficiența terapeutică.

Conductibilitatea electrică s-a determinat la conductometrul tip OK-102/Radelkis. Activitatea optică a sulfatului de kanamicină citată de Walter (9) ne-a determinat să apreciem eventualele interacții prin măsurători ale indicelui de refracție. Cedarea antibioticului și activitatea lui în timp au fost verificate conform indicațiilor F.R. IX (5), prin metoda difuzimetrică, utilizînd ca germen test *Bacillus cereus* (varietatea *mycoides),* iar ca diluții de lucru 50 și 25 µg/ml sulfat de kanamicină. Drept martor s-a utilizat soluția apoasă de sulfat de kanamicină, în aceleași concentrații.

Toleranța biologică și eficiența terapeutică s-au apreciat pe cîte 3 subiecți umani pentru fiecare formulă, indivizii fiind sub observația medicului, în ceea ce privește reactivitatea bolnavului la administrare, cedarea durerilor la palpare și examenul bacteriologic al secreției otice. Bolnavii aleși n-au fost sub tratament anterior cu antibiotice, iar picăturile cu sulfat de kanamicină au fost administrate în exclusivitate.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Valorile pH-ului sînt prezentate în tabelul II.

După preparare, soluțiile cu glicerină, propilenglicol, hidroglicerinată, alcoolglicerinată și hidroalcoolică dau pH-uri peste 6, optime stabilității kanamicinei (10) și în limitele toleranței locale (5). Ne atrage atenția soluția hidropolietilenglucolică ca avînd valori de pH sub 2 și formula care are ca solvent alcoolul diluat cu pH-ul sub 6.

Prin conservare, pH-ul scade în general la toate formulele ; reduceri sensibile se înscriu chiar după 7 și 14 zile. În timp, reducerile sînt nesemnificative la toate probele, menținîndu-se cu valori de peste 6 la formulele I—VI, VIII și IX.

Tabelul II

pH-ul picăturilor pentru ureche cu sulfat de kanamicină

Formula conform tab. I	Timpul în zile					
	1	7	14	30	90	120
I	6,15	6,13	6,12	6,10	6,05	6,05
II	6,60	6,57	6,48	6,36	6,35	6,33
III	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
IV	5,85	5,75	5,70	5,65	5,60	5,00
V	6,15	6,12	6,10	6,05	6,02	6,00
VI	6,05	6,03	6,00	6,00	6,00	6,00
VII	1,75	1,65	1,65	1,55	1,55	1,55
VIII	6,82	6,80	6,70	6,65	6,60	6,50
IX	6,70	6,55	6,60	6,60	6,60	6,60

Valorile conductibilității electrice pot fi urmărite în tabelul III.

Tabelul III

Conductibilitatea electrică a picăturilor pentru ureche cu sulfat de kanamicină (mS sau μS

Formula conform tab. I	Timpul în zile					
	1	7	14	30	90	120
I	1,71 mS	1,70 mS	1,68 mS	1,65 mS	1,61 mS	1,50 mS
II	1,61 μS	1,60. μS	1,51 μS	1,22 μS	1,05 μs	0,80 μS
IV	13,8 μS	14,1 μS	14,4 μS	14,5 μS	14,5 μS	14,5 μS
V	305 μS	304 μS	301 μS	297 μS	285 μS	255 μS
VI	142 μS	140 μS	136 μS	132 μS	129 μS	116 μS
VIII	24 μS	23 μS	23 μS	23 μS	21 μS	20 μS
IX	202 μS	200 μS	194 μS	191 μS	184 μS	172 μS

Din tabelul III se observă valoarea crescută (mS) a conductibilității electrice la soluția apoasă și valori mult reduse (μS) la soluțiile glicolice. În procesul conservării se înregistrează reduceri progresive ale acestui parametru, cu excepția formulei IV, la care se înscriu creșteri ușoare. Glicerina este solventul care dă cele mai mari reduceri ale acestui parametru, atît ca atare (formula II), cît și în amestec cu apa (formula V).

Valorile indicelui de refracție sînt prezentate în tabelul IV.

Tabelul IV

Indicele de refracţie la picăturile pentru ureche cu sulfat de kanamcină

Formula conform tab. 1	Timpul în zile		Diferenţa
	1	30	
I	1,3341	1,3345	+0,0004
II	1,4701	1,4720	+0,0019
IV	1,3601	1,3612	+0,0011
V	1,4060	1,4071	+0,0011
VI	1,3910	1,3918	+0,0008
VIII	1,4071	1,4071	—
IX	1,3563	1,3589	+0,0026

Din tabelul IV se constată creşteri în valoarea acestei caracteristici, mai însemnate la soluţiile hidroalcoolice (formula IX) şi la cea glicerinată. Se remarcă soluţia apoasă şi hidropropilenglicolică ca fiind mai stabilă sub aspectul acestui indice de calitate.

Activitatea antimicrobiană a preparatelor poate fi urmărită în tabelul V.

Tabelul V

Activitatea antimicrobiană la picăturile pentru ureche cu sulfat de kanamicină (zona de inhibiţie în mm)

Formula conform tab. I	Timpul în zile						Δ mm
	1	7	14	30	90	120	
I	29	29	30	29	29	29	—
II	28	28	28	28	28	28	—
III	25	25	24	24	24	22	−3
IV	24	21	19	19	19	18	−6
V	31	31	31	30	30	30	−1
VI	30	30	30	30	30	30	—
VII	30	30	30	30	29	29	−1
VIII	29	29	29	29	29	29	—
IX	28	28	28	28	28	28	—
M_1	18	18	18	18	18	18	—
M_2 şi M_3	—	—	—	—	—	—	—

Legendă :

M_1 = PEG — 400
M_2 = Propilenglicol
M_3 = Alcool 70°

Tabelul VI

Activitatea antimicrobiană a picăturilor pentru ureche cu sulfat de kanamicină „in vivo"

Nr. crt.	Numele şi prenumele	Vîrsta	Diagnosticul	Formula conform tab. I	Rezultatul examenului bacteriologic		
					Înainte de tratament	la 3 zile	la 7 zile
1	Lupu Mariana	13 ani	Otită medie supurativă	II	piocianic	piocianic	—
2	Acatrinei Petre	4 ani 6 luni	Otită cronică stîngă	II	stafilococ auriu	—	—
3	Lupaşcu Costel	8 ani	Ostomastoidită stîngă	II	piocianic	—	—
4	Martodin Mihai	6 ani	Otită cronică bilaterală	III	proteus	proteus	proteus
5	Balan Timar	10 ani	Otită cronică dreaptă	III	stafilococ auriu streptococ hem.	—	—
6	Olaru Isabela	3 ani	Otită cronică bilaterală	III	piocianic	piocianic	—
7	Părpăriţă Corina	2 ani	Otită medie supurativă	IV	streptococ hem.	—	—
8	Atanasiu Petru	5 ani	Ostomastoidită dreaptă	IV	proteus	proteus	proteus
9	Breahnă Emilia	2 ani 4 luni	Otită cronică bilaterală	IV	stafilococ auriu	—	—
10	Nistor Vasile	11 ani	Otită medie dreaptă	V	stafilococ patogen	—	—
11	Prisneac Bogdan	9 luni	Otită medie stîngă	V	stafilococ auriu	—	—
12	Mocanu Adrian	3 ani	Otită cronică bilaterală	V	proteus	proteus	proteus
13	Leonte Ilie	1 an şi 2 luni	Otită cronică dreaptă	VI	streptococ hem. stafilococ auriu	stafilococ auriu	—
14	Balan Marius	2 ani 1 lună	Otită cronică stîngă	VI	stafilococ auriu	—	—
15	Duda Mirona	2 ani 3 luni	Otoree cronică stîngă	VI	Klebsiella	—	—
16	Strugaru Iulian	5 ani	Ostomastoidită dreaptă	VIII	Klebsiella	—	—
17	Savin Gabriel	6 ani	Otoree bilaterală	VIII	stafilococ auriu	—	—
18	Axinte Constantin	2 ani 5 luni	Otită medie supurativă	VIII	stafilococ auriu	—	—

Din tabelul anterior se constată că sulfatul de kanamicină îşi manifestă efectul antimicrobian maxim în apă, glicerină, amestecul hidroglicerinat şi hidropropilenglicolic. Activitatea este redusă în primele ore de la preparare de alcool şi PEG-400 ca atare sau cînd acestea sînt în amestec cu apă, în părţi egale.

In timp, activitatea se modifică comparativ cu prima zi numai la soluţia alcoolică şi la suspensia propilenglicolică ; celelalte formule îşi menţin activitatea nemodificată.

Coroborînd rezultatele obţinute la indicii fizico-chimici şi de activitate antimicrobiană a formulelor I—IX de picături cu sulfat de kanamicină, în concluzie am aplicat la bolnavii cu diferite afecţiuni otice picăturile formulelor II, III, IV, V, VI şi VIII.

După administrarea picăturilor din cele şase formule menţionate mai sus, nu s-au observat senzaţii de jenă, reacţii alergice locale sau generale, în tot timpul cercetat, de 7 zile.

Rezultatele experimentale sînt prezentate schematic în tabelul VI.

Picăturile pentru urechi cu sulfat de kanamicină 1% sînt active în otită faţă de streptococul aureu, streptococul B-hemolitic şi *Klebsiella*, chiar în primele 3 zile de tratament ; după 7 zile, faţă de piocianic şi inactive faţă de *Proteus*.

CONCLUZII

Picăturile pentru urechi cu sulfat de kanamicină pot fi preparate cu alcool de 70°, glicerină ca atare sau în diluţie cu apă 1 : 1, rezultînd soluţii clare, stabile fizic timp de 120 de zile.

PEG-400 ca atare sau diluat nu este compatibil cu sulfatul de kanamicină, iar propilenglicolul numai diluat cu apă 50% dă soluţie stabilă fizic şi cu activitate antimicrobiană timp de peste 120 de zile.

Soluţiile : glicerinată, hidroglicerinată şi hidropropilenglicolică cu sulfat de kanamicină 1% îşi menţin pH-ul în limitele toleranţei otice fiziologice, indicele de refracţie, conductibilitatea electrică şi activitatea antimicrobiană cu variaţie nesemnificativă, timp de 120 de zile.

Picăturile pentru ureche cu 1% sulfat de kanamicină în glicerină, propilenglicol, alcool de 70° manifestă activitate antimicrobiană în otitele cronice, medii, otoree cronică şi osteomastoidită faţă de stafilococul auriu, *Klebsiella*, streptococul B-hemolitic, piocianic, stafilococul patogen şi sînt inactive faţă de *Proteus*.

BIBLIOGRAFIE

1. POPESCU C., BRĂILEANU CL. — Îndreptar farmaceutic, Ed. medicală, Bucureşti, 1976, p. 323.
2. * * * — Remington's Pharmaceutical Sciences, ed. a XVI-a, 1980, p. 1 607.
3. MOTOCESCU RAISA — *Practica farm.*, 1979, 1, 85—108.
4. MOTOCESCU RAISA — *Practica farm.*, 1980, 1, 111—129.
5. * * * — Farmacopeea Română, ed. a IX-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1976, p. 524.
6. STĂNESCU V., BRĂILEANU CL., MOTOCESCU RAISA — *Practica farm.*, 1974, 1, 3—41.
7. * * * — Dictionaire Vidal, Paris, 1977, p. 192.
8. STAVRI NATALIA, ANETA VERBUŢĂ, GROSU GEORGETA — *Rev. méd. chir.* Iaşi, 1981, 1, 133
9. WALTER A. M., BAILMEYER L. — Antibiotice Fiole, ed. a II-a, 1968, p. 339.
10. GRANATEK A. P. — *Antibiot. and Chemoter.*, 1960, 10, 749.

Articol intrat în redacţie la 20.II.1982.

Indicele de clasificare : 615.779.93—032:611.85

SUMMARY

Aneta Verbuță, Margareta Mihalache, Elena Pavlov, Gabriela Duda, Georgeta Grosu, Dona Pateli — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF OTIC DROPS WITH KANAMYCINE SULPHATE.

Nine formula with 1% kanamycine in glycolic solvents have been elaborated, for use in otic theraphy. Glycerine, 70° alcohol, propylenglycol and PEG-400 as such, or diluted with water in equal parts were used under the form of ear drops. The authors have selected glycerin solution, and hydrated glycerin solution 1 : 1 for its physico-chemical stability and its optimal antimicrobial activity. These formulae are active in the treatment of chronic otitis or for the treatment of osteomastoiditis, or chronic otorrhea by destroying the bacterial flora containing pyccianic germs, pathogenic staphylococcus, strains of Klebsiella, betahaemolytic streptococcus, However these solutions are not active against proteus strains.

РЕЗЮМЕ

Анета Вербуцэ, Маргарета Михалаке, Елена Павлов, Габриела Дуда, Джорджета Гросу, Дона Пателн — ВКЛАД В ИЗУЧЕНИЕ УШНЫХ КАПЕЛЬ, СОДЕРЖАЩИХ СУЛЬФАТ КАНАМИЦИНА

Авторы выработали 9 формул I %-ного раствора сульфата канамицина в гликолевых сольвентах, используемых в ушной терапии, а именно: глицерин, алкоголь 70°, пропиленгликоль и PEG-400, в чистом виде, или в виде водных растворов I: I и в форме капель.

В качестве формул, обладающих физико-химической устойчивостью и наилучшей противомикробной активностью, были выбраны следующие: глицериновый раствор в чистом виде и в водном растворе I: I. Эти формулы обладают активностью при лечении хронических отитов, хронической оторреи или остеомастоидитов и действуют путем уничтожения флоры синегнойной бактерии, патогенного стафилококка, KLEBSIELLA, гемолитического стрептококка *B*, оставаясь инактивными в отношении бациллы протея.

RECENZIE

AVITAMINOSO DA FARMACI E LORO PREVENTIONE
(AVITAMINOZE PRODUSE DE MEDICAMENTE ŞI PREVENIREA LOR)

M.S. — Collegamento, anul XXV, 1981, 7—8, 21—22

Lucrarea este de fapt o prezentare a lucrării lui *F. M. Ciancone Avitaminoso da farmaci e loro preventione* din *Acta vitaminologia ed enzymologica*, 1980, vol. 2, nr. 2, fasc. 3—4.

Autorul prezentării consideră că devitaminozele produse de medicamente sînt devitaminoze iatrogene, ca o implicaţie a interacţiei dintre vitamine şi medicamente.

In terapia cu diverse medicamente, condusă pe perioade lungi de timp, trebuie să se aibă în vedere şi aceste aspecte, carenţa vitaminică provocată putînd agrava starea bolnavului tratat sau cauzînd noi şi diverse îmbolnăviri şi care pot avea consecinţe deosebit de grave mai ales asupra sugarilor, femeilor gravide sau care alăptează, adolescenţilor în creştere, asupra sportivilor sau bătrînilor.

In plus, carenţa unei vitamine nu de puţine ori provoacă deficitul unei alte vitamine. Este dat exemplul, antifolicelor ; acestea produc o carenţă de folaţi sau produşi ai acestora ceea ce determină un deficit de vitamină B_{12}.

Devitaminizările se produc prin mecanisme foarte deosebite care pot avea loc la nivelul absorbţiei sau utilizării. Aici, pentru primul caz este dat exemplul clasic al uleiului de parafină, care nefiind absorbit la nivelul traiectului gastro-intestinal, antrenează cu sine şi vitaminele liposilubile, astfel apărînd carenţă de vitamină A, E la cei ce-şi adiminstrează acest purgativ.

In cazul utilizării substanţelor medicamentoase se produc reacţii competitive prin analogie de structură cu unele vitamine (cazul acidului p. aminobenzoic şi al sulfamidelor, cînd se produce blocarea formării de enzime).

Intr-un tabel sînt redate 62 de exemple de medicamente, devitaminizante cu vitaminele implicate şi mecanismele prin care sînt produse respectivele devitaminizări.

Autorul prezentării pune problema posibilităţii unei profilaxii vitaminice în cazul administrării unor medicamente devitaminizante printr-un tratament adecvat (aportul din dietă nu poate rezolva mai ales carenţele accentuate de vitamine) prin administrarea unor doze medii folosite pentru vitamine, iar timpul de administrare profilactică să depăşească timpul de administrare al medicamentului devitaminizant, acordîndu-se în acelaşi timp atenţie capacităţii unor vitamine (mai ales cele liposolubile) de tezaurizare.

Aşadar, prudenţă în adminstrarea medicamentelor, mai ales pe timp îndelungat, cunoaşterea perfectă a acestora cît şi a organismului care este tratat, precum şi conducerea unui tratament de asociere cît mai judicios în beneficiul bolnavului.

Cercet. şt. *Silvia Chereches*
I.C.S.M.C.F.

Contribuţii la studiul determinării Complaminului în mediu neapos

Doina Calotescu, Monica Atineu

Laboratorul pentru controlul medicamentului, Ploieşti

REZUMAT *Folosind funcţia bazică a Complaminului determinată de prezenţa atomilor de azot, atît în ciclul piridinic, cît şi în ciclul purinic, s-a instituit o metodă de dozare în mediu neapos, cu acid percloric în dioxan, în mediu de anhidridă acetică, indicatorul utilizat fiind albastrul de Nil în acid acetic anhidru.*

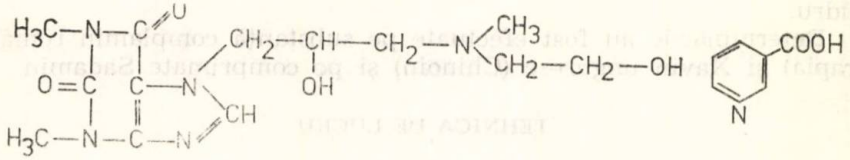
Metoda a fost aplicată şi pentru determinarea nicotinatului xantinol din comprimate.

Rezultatele obţinute se încadrează în limitele de eroare pentru determinări volumetrice.

Verificările potenţiometrice au confirmat exactitatea metodei.

Vasodilatatoare
Dozare

În terapia bolilor vasculare se foloseşte, pe scară din ce în ce mai largă în ultimii ani, produsul Complamin cu *formula :* metilhidroxietilamino-3-hidroxi-2-propilteofilină sare nicotinică ; $C_{19}H_{26}N_6O_6$; masa moleculară = 434,47.



Produsul se mai întîlneşte şi sub denumirile Xanthinol nicotinat, Xanthinolniacinat, Sadamin, Xavin şi e folosit în tratamentul tulburărilor circulatorii periferice, arteriale şi venoase, în tulburări circulatorii cerebrale, în hiperlipidemie şi hipercolesterolemie, în prevenirea şi tratamentul infarctului miocardic, în chirurgia vasculară, tulburări oftalmologice etc.

Se prezintă sub formă de pulbere cristalină, albă sau aproape albă, fără miros, cu gust amar. E uşor solubilă în apă, mai puţin solubilă în alcool de 96° şi dimetilformamidă, solubilă în acid acetic glacial, acetonă şi cloroform. Se administrează sub formă de comprimate, soluţii injectabile, caşete.

Pentru determinarea cantitativă s-au stabilit cîteva metode de dozare, spectrofotometrice în UV, acidimetrice, în mediu neapos.

Literatura cercetată înregistrează trei metode de dozare în mediu neapos, prevăzute în normele interne al producătorilor.

Astfel, pentru produsul Xavin, substanţă, fabricat în Ungaria la Fabrica „Chinoin", se prevede titrarea cu acid percloric 0,1 n în acid acetic la indicator cristal violet, după dizolvare în amestec acid acetic — anhidridă acetică 3 : 1.

Pentru comprimate Sadamin, preparat polonez, norma internă prevede titrarea cu acid percloric 0,1 n la indicator Sudan III în cloroform, după dizolvare în amestec acid acetic, anhidridă acetică şi benzen.

Fişa analitică provizorie a Fabricii „Terapia" — Cluj, indică titrare potenţiometrică cu acid percloric 0,1 n în dioxan, substanţa fiind dizolvată în alcool etilic de 95° la fierbere, folosind electrozi de sticlă şi calomel.

În lucrarea de faţă prezentăm o nouă metodă pentru dozarea Xanthinol nicotinatului în mediu neapos, care poate fi aplicată şi la controlul comprimatelor.

PRINCIPIUL METODEI

Complaminul poate fi determinat în mediu neapos datorită prezenţei în moleculă a atomilor de azot terţiar, atît în ciclul purinic, cît şi în cel piridinic.

Metoda constă în dozarea cu acid percloric în dioxan, în mediu de anhidridă acetică, folosind ca indicator albastrul de Nil soluţie în acid acetic anhidru.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivi necesari. Soluţie acid percloric 0,1 n în dioxan, Anhidridă acetică ; soluţie indicator albastru de Nil 0,5% în acid acetic anhidru.

Determinările au fost efectuate pe substanţă complamin românesc (Terapia) şi Xavin unguresc (Chinoin) şi pe comprimate Sadamin.

TEHNICA DE LUCRU

Pentru substanţă. Se cîntăreşte la balanţa analitică o probă de 0,07—0,15 grame, se aduce într-un flacon de titrare, se dizolvă în 25 ml anhidridă acetică, menţinînd 10 min. pe baia de apă balonul acoperit cu o pîlnie. Se adaugă 6—7 picături de indicator albastru de Nil 0,5% în acid acetic anhidru şi, după răcire, se titrează cu acid percloric 0,1 n în dioxan, pînă la virajul indicatorului de la albastru, la galben.

1 ml $HClO_4$ 0,1 n corespunde la 0,01448 g Complamin.

Rezultatele obţinute sînt redate în tabelele I şi II.

Pentru comprimate. Se cîntăreşte la balanţa analitică o cantitate de pulbere de comprimate echivalentă cu 0,07—0,15 g xantinolnicotinat, se aduce într-un vas de titrare, se tratează cu 25 ml anhidridă acetică şi se menţine 15 minute, acoperit cu pîlnie, pe baia de apă în fierbere. După răcire se adaugă 6—7 picături indicator albastru de Nil

0,5% în acid acetic anhidru și se titrează cu acid percloric 0,1 n în dioxan, pînă la viraj de la albastru, la galben.

1 ml $HClO_4$ 0,1 n corespunde la 0,01448 g Complamin.

Rezultatele obținute sînt redate în tabelul III.

Tabelul I

Complamin — substanță românească

Nr. crt.	Cantitatea de substanță luată în lucru	Cantitatea găsită		Eroare față de medie	Calculul statistic
		g	%		
1	0,0891	0,0889	99,78	−0,13	$M = 99,91$
2	0,0995	0,0996	100,14	+0,23	$S_M = 0,09$
3	0,0516	0,0518	100,45	+0,54	
4	0,0516	0,0513	99,50	−0,41	$S = 0,30$
5	0,1012	0,1006	99,45	−0,46	$\alpha = 0,95$
6	0,1088	0,1089	100,15	+0,24	$t_a = 2,26$
7	0,0819	0,0817	99,87	−0,12	
8	0,0798	0,07989	99,99	+0,08	$A = 99,91 \pm 0,20$
9	0,0829	0,0828	99,87	−0,04	
10	0,0813	0,08129	99,99	+0,08	

Tabelul II

Xavin — substanță

Nr. crt.	Cantitatea de substanță luată în lucru	Cantitatea găsită		Eroare față de medie	Calculul statistic
		g	%		
1	0,0775	0,0772	99,61	−0,34	$M = 99,95$ %
2	0,0774	0,0774	100	+0,05	$S_M = 0,09$
3	0,0982	0,0985	100,3	+0,35	$S = 0,28$
4	0,0983	0,0986	100,3	+0,35	$\alpha = 0,95$
5	0,1070	0,1066	99,63	−0,32	$t\alpha = 2,26$
6	0,1050	0,1046	99,62	−0,33	
7	0,0917	0,0916	99,89	−0,06	$A = 99,95 \pm 0,20$
8	0,0918	0,0920	100,2	+0,25	
9	0,0758	0,0756	99,73	−0,22	
10	0,0759	0,0761	100,2	+0,25	

Tabelul III

Sadamin — comprimate

Nr. crt.	Cantitatea găsită g/comprimat	Diferența față de medie	Calculul statistic
1	0,1480	−0,0005	
2	0,1492	+0,0007	$M = 0,1485$
3	0,1486	+0,0001	$S_M = 0,00015$
4	0,1491	+0,0006	$S = 0,00049$
5	0,1477	−0,0008	$A = 0,1485 \pm 0,0003$
6	0,1481	−0,0006	$\alpha = 0,95$
7	0,1486	+0,0001	$t\alpha = 2,26$
8	0,1487	+0,0002	
9	0,1486	+0,0001	
10	0,1484	−0,0001	

Pentru verificarea punctului de echivalență, am folosit metoda potențiometrică, concomitent cu urmărirea vizuală a virajului indicatorului.

Determinările potențiometrice au fost executate cu pH-metru Radelkis O.P. 201—1 și electrozi de sticlă și de calomel, conținînd în locul soluției apoase saturate de clorură de potasiu în apă, soluție saturată de clorură de potasiu în anhidridă acetică.

Curbele potențiometrice arată că saltul de potențial este brusc, iar punctul de întoarcere al curbei diferențiale (maxima curbei) este inclus în zona de viraj a indicatorului, ceea ce satisface condiția fundamentală la alegerea indicatorului, pentru exactitatea metodei (figurile 1 și 2).

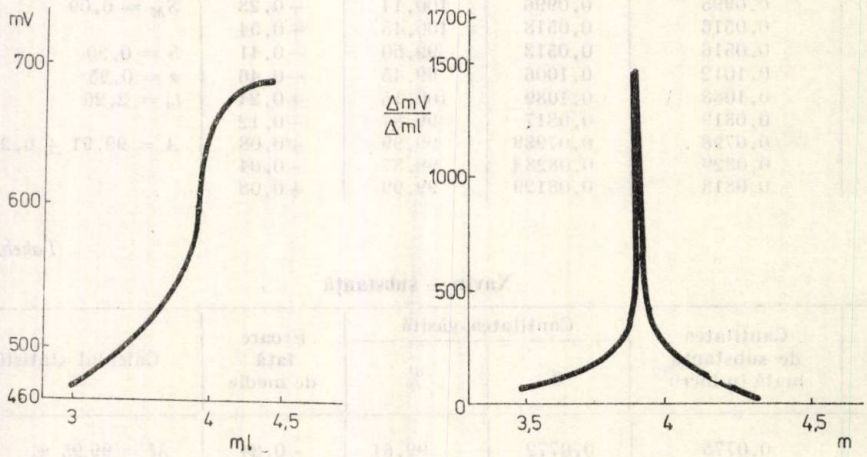


Fig. 1 și 2 — Curbe potențiometrice.

DISCUTAREA ȘI INTEPRETAREA REZULTATELOR

Experimentările noastre au arătat că solventul cel mai bun pentru dozarea Complaminului este anhidrida acetică, întrucît la încercările făcute cu amestec acid acetic anhidru-anhidridă acetică, cu sau fără adaos de benzen, am obținut rezultate crescute.

Lucrînd comparativ cu metodele în mediu neapos, ce folosesc indicator clorhidrat de metil pararozanilină sau Sudan III, am constatat că virajul la albastrul de Nil este mai net.

Verificările potențiometrice au arătat că virajul indicatorului corespunde variației tensiunii electromotrice, măsurate la momentul de echivalență.

Metoda nu este influențată de excipienții folosiți la comprimate.

Tehnica stabilită de noi pentru dozarea Complaminului s-a dovedit a fi expeditivă și exactă.

CONCLUZII

Am pus la punct o metodă de dozare în mediu neapos, determinînd bazicitatea Xanthinol nicotinatului în mediu de anhidridă acetică, cu acid percloric în dioxan, folosind ca indicator albastrul de Nil în acid acetic anhidru.

Verificările potențiometrice, efectuate concomitent cu urmărirea vizuală a virajului indicatorului, au confirmat exactitatea metodei.

Am aplicat metoda şi la determinarea nicotinatului de xantinol din comprimate, fără prealabilă extracţie sau separare prin filtrare.

Tehnica stabilită a dus la rezultate ce se încadrează în limitele de eroare pentru determinări volumetrice, este rapidă, simplă şi poate fi aplicată în orice laborator de control al medicamentului.

BIBLIOGRAFIE

1. BĂNĂŢEANU P., CĂLUŞARU, SLABU — Metode fizico-chimice de analiză, Ed. tehnică, Bucureşti, 1961.
2. * * * — Fişă analitică provizorie, Complamin, producător „Terapia" — Cluj.
3. GARRAT P. C. — The Quantitative Analysis of Drugs, ed. a III-a, Londra, 1964.
4. KUCHARSKY J., SAFARIK L. — Titrations in Non-Aqueous Solvents.
5. * * * — Normă internă producător Fabrica Chinoin. Xavin substanţă şi fiole.
6. * * * — Normă internă producător Polfa. Comprimate şi fiole.
7. * * * — Normă internă Complamin, Galenika — Jugoslavia, comprimate şi fiole.
8. VASILIEV R., BURNEA I., MANGU M., PALLI C. — Procedeee potenţiometrice utilizate la titrarea medicamentelor în mediu neapos, *Practica farmaceutică*, 1975, iunie, p. 125.

Articol intrat în redacţie la 12.IV.1980.

Indicele de clasificare : 615.717 Complamin

SUMMARY

Doina Calotescu, Monica Atineu — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE DETERMINATION OF COMPLAMINE IN NON-AQUEOUS MEDIUM

Using the basic function of complamine determined by the presence of nitrogen atoms, in both the pyridin and the purine cycle, a new method was developed for the determination in non-aqueous medium, with perchloric acid in dioxan in an acetic acid anhydride medium, the indicator being Nile blue in acetic acid anhydride.

The method was also applied for the determination of xanthinol nicotinate in tablets.

The results obtained are within the error limits for volumetric determinations.

Potentiometric verification confirmed the precision of the method.

РЕЗЮМЕ

Дойна Калотеску, Моника Атинеу — К ВОПРОСУ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОМПЛЕМЕНТБ В БЕЗВОДНОЙ СРЕДЕ

Используя основное свойство определенного комплемента при наличии азотного атома как в пиридиновой кислоте, так и в пуриновом цикле, авторы разработали метод количественного определения в безводной среде с применением перхлорной кислоты в диоксане, в кислой среде ангидрида, а в качестве индикатора с использованием нильского синего в ангидридной кислой среде.

Метод был применен также и для определения ксантинолового никотина в таблетках.

Полученные результат включаются в рамки возможных ошибок при волиметрических определениях.

Потенциометрические проверки подтвердили точность ме.года.

RECENZIE

PHARMAZEUTISCHE BIOLOGIE.

Allegemeiner Teil (Biologia farmaceutică. Partea generală)

R. Hänsel

Ed. Springer, Berlin, 1980, 226 fig., 13 tab., 412 pag.

Cartea cuprinde 17 capitole, primul referindu-se la probleme generale de metabolism şi biosinteză (2—41). Succesiv sînt expuse substanţe formate din acetat şi propionat (42—56), din izopren activat (57—96), formarea glicozizilor (97—115), compuşi de fenilpropan obţinuţi prin shikimat, biosinteza fenilalaninei şi a tirozinei (116—143), formarea de compuşi, plecîndu-se de la triptofan (144—150), sau de la ornitină, lizină şi glicină (151—168), precum şi a peptidelor (169—177).

A doua parte a volumului cuprinde problmele privind originea, extracţia şi analitica drogurilor şi a substanţelor biogene active. În această parte a cărţii sînt incluse : creşterea şi cultivarea microorganismelor folosite pentru producerea de substanţe active şi auxiliare (178—188), obţinerea de substanţe cu utilizare farmaceutică cu ajutorul microorganismelor (189—212). Capitolul 10 se referă (212—230) la probleme de chemotaxonomie. Capitolele următoare cuprind cultivarea plantelor medicinale (231—265), extracţia din droguri, standardizarea şi controlul de calitate (266—290), extracţia din droguri a unor componente (291—308), obţinerea de produşi de la animale (309—323), izolarea de substanţe active naturale (324—337) prin folosirea de metode generale, precum şi cercetarea drogurilor după farmacopee (338—387), se menţionează monografia drogurilor, analitica lor, stabilirea activităţii biologice, determinarea activităţii enzimelor, determinarea principiilor amari (DAB 8), încercarea hemolizinei în sînge, ca şi metode serologice (338—387).

Volumul se încheie cu bibliografia folosită de autor şi indexul de materii.

Cartea se adresează acelora care studiază farmacia şi, după cum se subliniază în prefaţă, partea biologică constituie baza pentru înţelegerea farmacognoziei, pusă în corelaţie şi cu alte probleme de medicină ca microbiologia, imunologia şi genetică.

I. Popa

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

П. Петку, Е. Бордаш, Екатерина Андронеску, Виорика Филипаш, А. Зеик — *Влияние экстракта Xanthium species на простату белых крыс* 1

Б. Калканди, Дойна Куку, Йосефина Калканди, А. Молдован, Виорика Пуркэреску — *Вклад в изучение акклиматизации Papaver bracteatum Lindl в Румынии* 5

Агнес Бдажек-Бодо, Юдит Иожа, Илона Киш — *Хроматографическое отделение в тонком слое медикаментозных веществ типа амитриптилина* 11

Крина-Мария Попа, Г. Мораит — *Вклад в аналитическое определение пренилямина. Новые методы спектрофотометрической дозировки (Заметка III)* 19

Г. Зуки, Д. Желеску — *Спектральные исследования в рамках класса фосфоной кислоты. III — Спектральное изучение в IR ряда азотных дериватов и α (N-n-пропиламино)-о-гидроксибензилфосфоната этила* 27

Г. Зуки, В. Зотта, В. А. Гаран — *Исследования в классе фосфоной кислоты. III. Азотные дериваты α (Н-изобутиламино)-о-гидроксибензилфосфоната этила* 35

Анишоара Хришку, Эм. Григореску, Урсула Стэнеску — *Исследование местного противовоспалительного и фотозащитного действия испаряющихся масел, полученных из семян терновника и подорожника* 39

Виорика Ходишан, Г. Тибори, М. Тэмаш — *Исследование эфирных масел, полученных из Ocimum basilicum L.* 45

Анета Вербуцэ, Маргарита Михалаке, Елена Павлов, Габриэла Дуда, Джорджета Гросу, Дона Пателн — *Вклад в изучение отических капель при помощи сульфата канамицина* 51

Дойна Калотеску, Моника Атинеу — *Вклад в изучение определения Компламина в неводной среде* 59

Доклады

1983 DEC 15

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale

P. Petcu, E. Bordaş, Ecaterina Andronescu, Viorica, Filipaş, A. Zeic — Acţiunea extractului de *Xanthium species* asupra prostatei la şobolani albi 1

V. Calcandi, Doina Cucu, Iosephina Calcandi, A. Moldovan, Viorica Purcărescu — Contribuţii la studiul aclimatizării speciei *Papaver bracteatum Lindl* în România 5

Agnes Blazsek-Bodó, Judit Józsa, Ilona Kiss — Separarea cromatografică în strat subţire a substanţelor medicamentoase de tipul amitriptilinei 11

Crina-Maria Popa, Gh. Morait — Contribuţii la determinarea analitică a prenilaminei. Noi metode de dozare spectrofotometrică. (Nota III) 19

Gh. Zuchi, D. Jelescu — Cercetări spectrale în clasa acizilor fosfonici : III. Studiul spectral în IR al unor derivaţi azoici ai α-(N-n-propilamino)-0-hidroxibenzil-fosfonatului de etil 27

Gh. Zuchi, V. Zotta, B. A. Garan — Cercetări în clasa acizilor fosfonici III. Derivaţi azoici ai α-(N-izobutilamino)-0-hidroxibenzilfosfonatului de etil 35

Anişoara Hriţcu, Em. Grigorescu, Ursula Stănescu — Cercetarea acţiunii antiinflamatorii locale şi fotoprotectoare a uleiurilor grase obţinute din seminţele de cătină şi pătlagină 39

Viorica Hodişan, G. Tibori, M. Tămaş — Cercetări asupra uleiului volatil din *Ocimum basilicum L.* 45

Aneta Verbuţă, Margareta Mihalache, Elena Pavlov, Gabriela Duda, Georgeta Grosu, Dona Pateli — Contribuţii la studiul picăturilor otice cu sulfat de kanamicină 51

Doina Calotescu, Monica Atineu — Contribuţii la studiul determinării Complaminului în mediu neapos 59

— Referate —

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informaţia c. 1330

41 500

Lei 10

2159
04
Georgescu

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

BIBLIOTECA CENTRALĂ

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. Șt. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

2

APRILIE — IUNIE 1983

L.

CONTENTS

Page

D. Dobrescu, M. Iovu, Aurelia Cristea, I. Muzzafar — *N-aminometil benzil with an Analgesic Action* 65

S. E. Leucuţa, R. D. Pop, M. Kory, S. Toader, C. Polinicencu, M. Bojiţă — *The Formulation and Biodisposability of Salicylate from Tablets with Buffered Acetylsalicylic Acid* 77

M. Nechifor, Gh. Dănilă — *Investigations in the Methylxanthine Series Note III, Some Pharmacologic Propetie of Oxyphiline, Diprophiline and 8-Hydrazinotheophiline* 83

C. Mircioiu — *The Stability of Dispersed System in the Presence of Tensioactive Substances. I. The Critical Stabilizing Concentration* . . 87

Gh. Suciu, Laurenţia Ilea, I. Ban, V. Chiorean, N. Maier — *Study of Some Antiacne Ointments with Erythromycin Lactobionate* 93

Aneta Verbuţă, Voichiţa Mureşan, Elena Voica — *Contributions to the Study of the Biodisposability of Some Tablets Prepared in Romania* 101

Iulina Popovici, Eliza Gafiţanu, V. Dorneanu, Eugenia Ştefănescu, Rodica Cuciureanu — *Study of the Qantitative Dermination of Nistatin in Pharmaceutical Form* 109

Gh. Zuchi, V. Zotta, D. Jelescu — *Investigations in the Class of Phosphonic Acids. II. The Azoic Derivatives of α1(N-n-propylamino-o-Hydroxybenzyl Ethyl Phosphonate* 115

Gh. Zuchi, D. Jelescu — *Spectral Studies in the class og phosphoris acids. IV. a Study of the ultraviolet spectrum and in the visible light spectrum of some azoic derivatives of ethyl alpha-N-(-n-propylamino)-o-hydroxybenzylphosponate* 119

Reviews

Reports

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8–10, Sectorul I – Telefon 13.89.73 – 14.10.71

VOLUMUL XXXI APRILIE 2 IUNIE 1983

N-aminometil benzil eteri cu acțiune analgezică

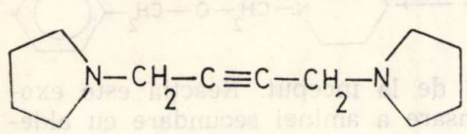
D. Dobrescu*, M. Iovu*, Aurelia Cristea*
și **I. Muzzafar****

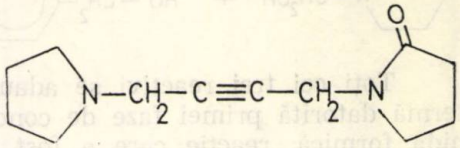
REZUMAT *Au fost sintetizați 10 aminometil benzil eteri (dintre care numai 4-morfolinometil benzil eterul este menționat în literatură), printr-o reacție de tip Mannich, constînd în condensarea aminelor secundare cu aldehidă formică și cu alcoolul benzilic la rapoarte echimoleculare. Noii compuși au fost caracterizați fizic spectral (în UV și IR).*

Aminometil benzil eterii au fost testați farmcodinamic pe șoareci albi, urmărindu-se toxicitatea acută și acțiunea analgezică. Dintre compușii testați benzil piperidinometil eterul are o potență analgezică superioară noraminofenozei și un indice de siguranță egal cu cel al noraminofenazonei.

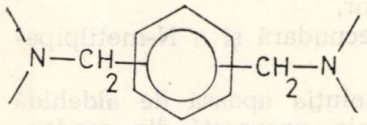
Analgezice
Testare

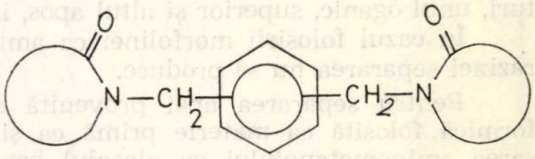
Cunoscînd faptul că 1,4-N,N-dipirolidino-2-butina (1, 2), denumită tremorină și 1-(2-oxo-1-pirolidina), 4-1-pirolidino)-2-butina, denumită oxotremorină (3, 4), de pe o parte, ca și α, α′-di-(N-amino)xileniil





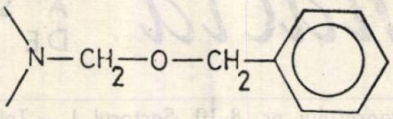
(5) și α,α′-di(N-lactamo)-xileni (6) pe de altă parte, care au acțiune analgezică, conțin în molecula lor grupe aminometilen legate fie de grupa acetilenică, fie de nuclee benzenice cu efecte puternice asupra



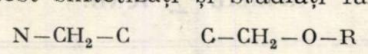


* Facultatea de farmacie, I.M.F., București
** Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, S.U.A.

dubletelor de electroni neparticipanți de la atomii de azot, am considerat că și grupe aminometil legate de atomii de oxigen, mai electronegativ decît azotul și prin acesta la un radical benzil, vom avea acțiune analgezică.



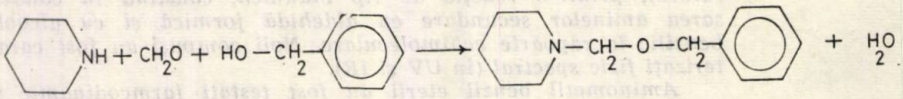
Compuși analogi în molecula cărora pe lîngă oxigen există și o grupă acetilenică au fost sintetizați și studiați farmacologic (7).



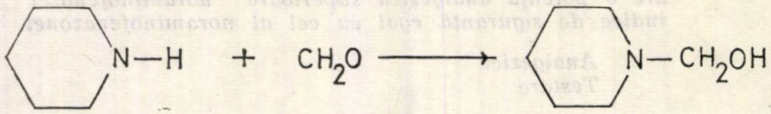
Benzil aminometil eterii nu sînt menționați în literatura de specialitate cu excepția 4-morfolinometil-benzil eterului (8).

În lucrări foarte vechi citate de Putokin (9) este menționată condensarea aminelor secundare cu aldehida formică și cu trioximetilenul (10).

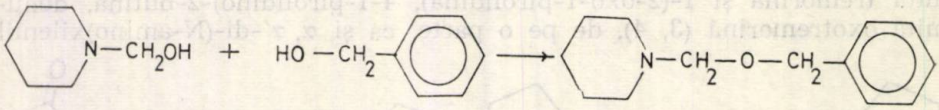
Pentru sinteza benzil aminoeterilor am folosit și reacție de tip Mannich, constînd în condensarea aminelor secundare cu aldehida formică în soluție apoasă și cu alcoolul benzilic la rapoarte echimoleculare. De exemplu :



Se presupune că intermediar se formează aminometanolul,



care apoi reacționează cu alcoolul benzilic :



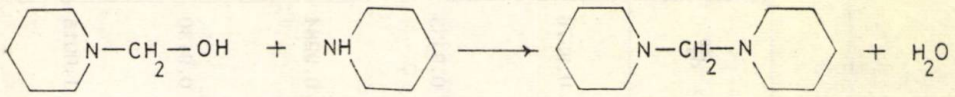
Toți cei trei reactivi se adaugă de la început. Reacția este exotermă datorită primei faze de condensare a aminei secundare cu aldehida formică, reacție care a fost executată și în absența alcoolului benzilic.

În unele cazuri este necesară răcirea la exterior a vasului de reacție, cu apă rece. La scurt timp, sub agitare, se separă două straturi, unul oganic, superior și altul apos, inferior.

În cazul folosirii morfolinei ca amină secundară și a N-metilpiperazinei separarea nu se produce.

Pentru separarea apei provenită din soluția apoasă de aldehidă formică folosită ca materie primă ca și a celei provenită din condensarea aminometanolului cu alcoolul benzilic se adaugă amestecului de reacție o cantitate mare de sulfat de sodiu. După 12 ore se decantează lichidul organic și se supune distilării fracționate la vid.

În general produsul de reacție este unitar. Ca impuritate poate conține diaminometilen provenit din reacția aminometanolului, intermediar și amină secundară, în cazul cînd aceasta se află în exces. De exemplu :



Diaminometilenii au temperaturi de fierbere mai coborîte decît benzil aminometil eterii corespunzători. Randamentele sînt aproape cantitative.

PROPRIETĂȚI FIZICE

În tabelul I, sînt trecute formulele de structură, formulele moleculare, rezultatele analizei elementare cantitative, temperaturile de fierbere la o anumită presiune, densitățile și indicii de refracție ai benzil aminometil eterilor sintetizați.

Datele analizei elementare confirmă formulele moleculare deduse din ecuațiile chimice de sinteză.

Densitățile sînt foarte apropiate de cea a apei, ele scăzînd odată cu creșterea numărului de grupe metilen din grupa amină. La fel variază și indicii de refracție.

Benzil aminometil eterii sînt foarte puțin solubili în apă, solubilitatea lor crește în mediul acid datorită formării sărurilor la amină. Sînt solubili în eter, hidrocarburi aromatice și alifatice.

CARACTERIZĂRI SPECTRALE

Spectre de rotație-vibrație

Spectrele infraroșii, înregistrate la soluții în CCl_4 cu aparatul Specord IR-75, scot în evidență foarte bine structura moleculară a noilor compuși ca și puritatea lor.

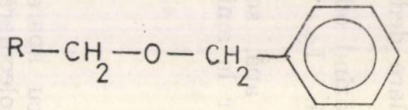
În spectrele IR ale tuturor benzilor aminometil eterilor sînt prezente benzile datorate vibrațiilor de valență, ν C—H ale nucleelor benzenice monosubstituite între 3 100—3 000 cm^{-1}. Banda fundamentală se află la 3 028 iar celelalte secundare la 3 060 și respectiv 3 082 cm^{-1}.

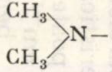
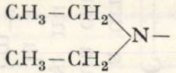
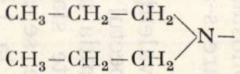
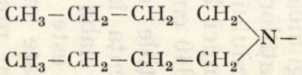
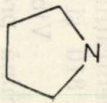
În regiunea 2 000—1 660 cm^{-1} a benzilor de combinație și armonicele vibrațiilor ν OH sînt prezente patru benzi slabe corespunzătoare benzenului monosubstituite, care se pot distinge chiar la concentrațiile mici la care s-a înregistrat restul spectrului la 1 960, 1 860, 1 810 și 1 840 cm^{-1}.

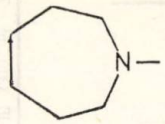
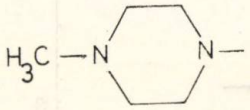
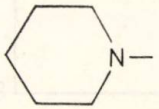
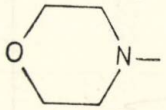
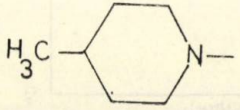
Vibrațiile de valență νC=C ale nucleului benzenic determină prezența în spectul IR a următoarelor benzi : la 1 610 cm^{-1} de intensitate slabă ; banda a doua caracteristică inelelor benzenice monosubstituite este foarte slabă și nu se poate identifica ; a treia bandă de intensitate medie se află la 1 492 cm^{-1} ; cea de a patra bandă apare ca un număr la 1 470 cm^{-1} al benzii foarte intense de la 1 465 cm^{-1} datorată vibrației de forfecare a grupelor CH_2.

Vibrațiile de deformație în afara planului, δ C—H vibrațiile de deformație în fază ale celor cinci atomi de hidrogen adiacenți deter-

Tabelul I



Nr. comp.	Formula de structură R	Formula moleculară	Analiza elementară C% calc. / găsit	Analiza elementară H% calc. / găsit	Analiza elementară N% calc. / găsit	T.f. °C mmHg	d_4^{20}	n_D^{20}
1		$C_{11}H_{15}NO$	72,72 / 72,33	9,09 / 8,66	8,48 / 8,88	127/35	0,9576	1,5210
2		$C_{12}H_{19}NO$	74,62 / 74,20	9,84 / 9,43	7,24 / 7,62	135—145/40	0,9435	1,4890
3		$C_{14}H_{23}NO$	75,97 / 75,90	10,47 / 9,98	6,32 / 6,66	185—92/3	0,9284	1,4870
4		$C_{16}H_{27}NO$	77,11 / 76,84	10,84 / 11,30	5,61 / 5,94	148—50/3	0,9130	1,4845
5		$C_{12}H_{17}NO$	75,35 / 75,75	8,95 / 8,52	7,32 / 7,48	127—30/40	1,0015	1,5168

6		$C_{13}H_{18}NO$	76,05 75,70	9,50 9,72	6,82 6,85	170—4/25	1,0007	1,5180
7		$C_{14}H_{21}NO$	76,66 76,40	9,65 9,72	6,38 6,85	122—25/3	0,9901	1,5090
8		$C_{14}H_{21}NO$	76,66 76,34	9,65 9,50	6,38 6,82	180—5/25	0,9990	1,5197
9		$C_{12}H_{17}NO_2$	69,53 69,04	8,26 8,09	6,75 6,79	173—5/25	1,0045	1,4890
10		$C_{13}H_{20}N_2O$	70,91 70,54	9,09 9,87	12,71 13,17	175—78/40	1,0021	1,5140

mină existența a două benzi de absorbție la frecvențe constante indiferent de natura restului moleculei în care se găsește inelul benzenic ; o bandă intensă la 730 cm^{-1} și alta foarte intensă la 700 cm^{-1} (fig. 1—3).

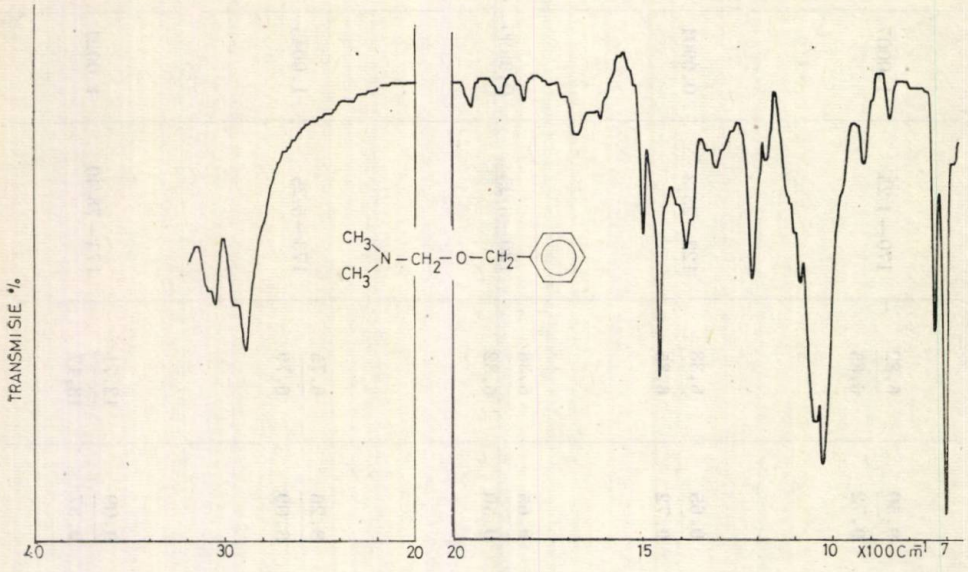


Fig. 1

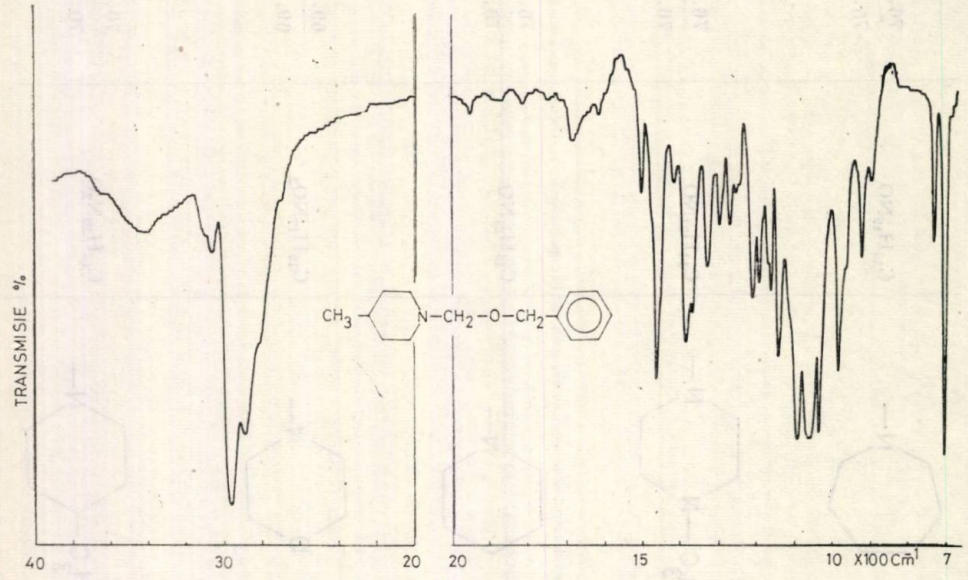


Fig. 2

O bandă permanent prezentă în toți aminoeterii sintetizați este datorată vibrației de valență ν C—O—C, a grupei eter. Dacă se iau în considerare numai grupele —CH_2— legate de oxigen, eterul poate fi

considerat simetric, dar grupele metilen sînt legate la rîndul lor respectiv de o grupă amină și de un radical fenil, mult diferite. Aceasta explică lățimea foarte mare a benzii de absorbție eterice care are trei maxime la : 1 075, 1 055, și 1 040 cm^{-1}.

Noii aminoeteri au benzi de absorbție diferite în zona vibrațiilor de valență ν C—H ale grupelor CH_2 și CH_3, întrucît pe lîngă cele două

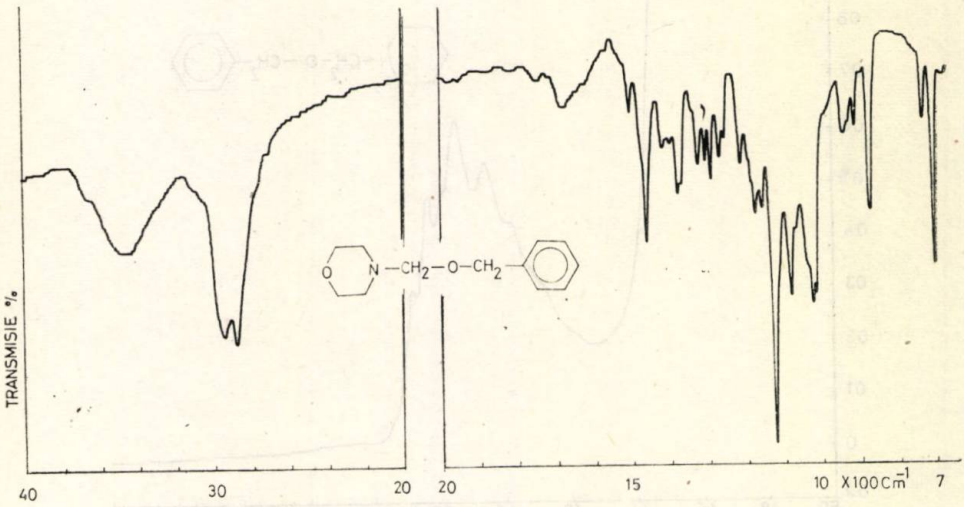


Fig. 3

grupe metilen și ele diferite, legate de oxigen, există și alte grupe metilen și metil (fig. 1).

Aparatul Specord IR-75, selecționează foarte bine aceste benzi. De exemplu în cazul N-benziloximetilenmorfolinei (fig. 3) există 8 benzi de absorbție la : 2 900, 2 930, 2 918, 2 892, 2 880, 2 810, 2 795 corespunzătoare vibrațiilor simetrice și antisimetrice ale celor patru tipuri de grupe metilen (fig. 3).

În funcție de natura substituenților grupelor amino există și alte benzi caracteristice în spectrul de absorbție. De exemplu la N-benziloximorfolina este prezentă o bandă de 1 122 cm^{-1} datorată grupei de eter ciclic care lipsește din spectrul celorlalți compuși.

Spectre de excitație electronică

Benzil aminometil eterii absorb în ultravioletul de cuarț, la începutul acestui domeniu foarte intens, dar banda de absorbție nu poate fi ușor atribuită întrucît în acest domeniu absorb și componenții aerului.

Specific pentru noii benzil aminometil eteri este o bandă lată de absorbție care are 6 maxime de absorbție (fig. 4). Aceasta indică posibilități multiple de tranziții electronice. Aminele alifatice nu absorb în ultravioletul de cuarț și nici eterii alifatici. Compușii aromatici absorb fiindu-le caracteristică banda de tip benzenoid.

La noii compuși banda de la 258 nm cea mai intensă este considerată ca o bandă de tip benzenoid deplasată batocrom față de cea a benzenului datorită substituentului. Celelalte benzi pot fi atribuite unor perturbări ale sistemului de electroni p și π.

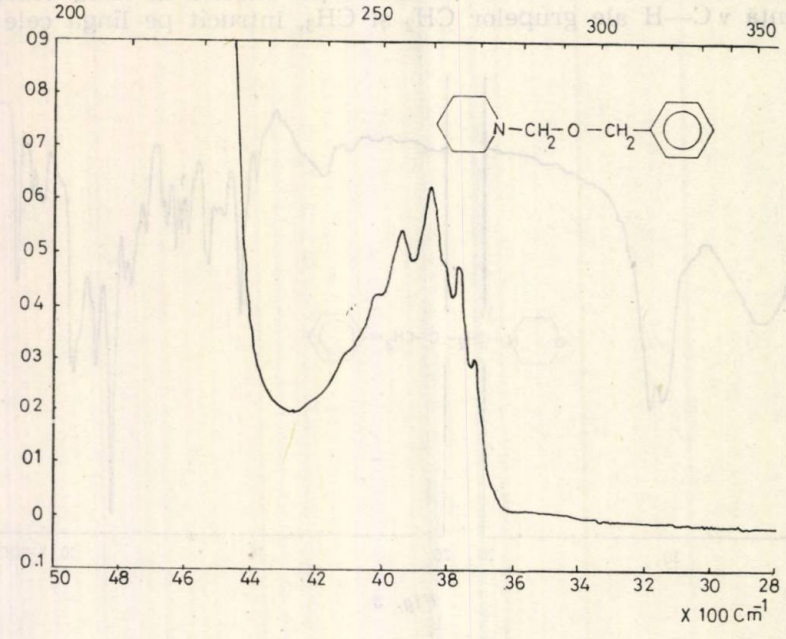


Fig. 4

CERCETĂRI FARMACOLOGICE

S-au efectuat cercetări privind toxicitatea acută și acțiunea analgezică a clor 10 benzil aminometil eteri, stabilind dozele eficace medii (DE_{50}), dozele letale medii (DL_{50}) și indicele terapeutic (IT).

Metodologie

Testările s-au efectuat pe șoareci albi în greutate de 18—22 g. Toxicitatea acută a fost urmărită timp de 72 de ore. Pentru studiul acțiunii analgezice s-au utilizat două teste, care explorează verigi diferite ale căilor sensibilității dureroase : stimulul chimic (acid acetic 0,6% administrat i.p. 0,1 ml/10 g corp) și stimulul caloric (apă caldă la 50°C aplicată asupra cozii animalelor). DE_{50} și DL_{50} au fost determinate prin metoda grafică (11, 12).

Compușii fiind greu solubili în apă pentru studiul toxicității acute au fost solubilizați în ulei de floarea soarelui — soia și administrați i.m. La testarea acțiunii analgezice soluțiile au fost preparate în glicerinformal-apă (1 : 9 sau 2 : 8), administrările fiind făcute atît pe cale i.m. cît și i.p. S-au administrat volume de 0,1 ml/10 g corp. Latența acordată a fost de 30 minute pentru calea i.p. și de 45 minute pentru calea i.m. Cercetările s-au efectuat comparativ cu noraminofenazona și morfina.

Tabelul II

Toxicitatea acută a benzil aminometil eterilor la şoarece (i.m.)

Nr.	Doze mg/kg				Letalitate %						D.L.$_{50}$ (mg/kg)
1	250	500	1 000	1 500	2 000	0	0	20	80	100	1 244,5
2	250	500	1 000	1 500	2 000	0	0	20	80	100	1 244,5
3	250	500	1 000	—	—	0	20	80	—	—	695,8
4	250	500	1 000	—	—	20	80	100	—	—	354,8
5	250	500	1 000	1 500	—	0	20	40	100	—	861,0
6	250	500	1 000	—	—	0	20	80	—	—	695,8
7	250	500	1 000	—	—	20	40	60	—	—	712,0
8	250	500	1 000	1 500	2 000	0	0	20	80	100	1 244,5
9	250	500	1 000	—	—	0	20	100	—	—	609,5
10	250	500	1 000	—	—	20	40	80	—	—	552,7
Morfină	500	750	1 000	—	—	60	80	100	—	—	431,5
Noraminofenazonă	—	—	2 000	2 500	3 000	—	—	20	40	80	2 500,0

Toxicitatea acută a celor 10 benzil aminometil eteri studiaţi este medie, DL_{50} situîndu-se între valorile determinate pentru morfină şi noraminofenazonă, în aceleaşi condiţii.

Toxicitatea mai redusă s-a manifestat la compuşii nr. 1, 2 şi 8, DL_{50} fiind 1 244,5 mg/kilocorp (tabelul II).

La aceşti compuşi R- este dimetilamină, dietilamină şi respectiv hexametilenimină.

Acţiunea analgezică a fost pusă în evidenţă pentru toţi compuşii. Potenţa diferă în funcţie de radicalii grefaţi pe structura de benzil aminometil eter.

Acţiune analgezică peste 50% au prezentat la doza de 10 mg/kg corp, i.p., în testul stimulului chimic compuşii nr. 2, 4, şi 6 (tabelul III). Aceiaşi compuşi au avut acţiune analgezică remarcabilă şi în testul stimulului caloric (tabelul III). În acest test s-a evidenţiat şi compusul nr. 10.

Dozele eficace medii (DE_{50}) ale derivaţilor 2, 4 şi 6 analgezice faţă de stimulul chimic, au fost respectiv 9,772 ; 9,016 ; 8,913 mg/kilocorp, i.p. şi 53,091 ; 27,860 ; 27,860 mg/kilocorp, i.m. (tabelul IV şi V).

Acţiunea analgezică a majorităţii benzii aminometil eterilor s-a dovedit mai intensă decît acţiunea indusă de noraminofenazona, atît în testul stimulului chimic, cît şi în testul stimulului caloric, potenţa lor analgezică fiind mai ridicată raportat la doze.

Benzil piperidinometil eterul cel mai activ din seria benzil aminometil eterilor a avut potenţa mai mare decît noraminofenazona de 6,31 ori, i.p. şi de 3,59 ori i.m. Acest compus prezintă un indice de siguranţă terapeutică egal cu cel al noraminofenazonei : IT = 25 (tabelul VI).

Tabelul III

Acțiunea analgezică (ing. i.p.)

Nr. crt.	Doza mg/kg	Acțiunea analgezică	
		Test stimul chimic	Test stimul caloric
1	10	35,0	100
2	10	53,8	108,5
3	10	36,1	100
4	10	52,5	308,5
5	10	17,9	75
6	10	59,0	208,3
7	10	47,5	25
8	10	15,4	75
9	10	33,3	25
10	10	35,0	241,7
Morfina	5	94,4	566,7
Noramino-fenazonă	20	19,4	200,0

Tabelul IV

Determinarea DE_{50}
Testul stimulului chimic (inj. i.p.)

Nr.	Doza (mg/kg)	Acțiune analgezică %	DE_{50}
6	5,0	41,9	8,913
	10,0	59,0	
	15,0	66,7	
	25,0	57,7	
	50,0	93,5	
2	5,0	29,4	9,772
	10,0	53,8	
	15,0	64,1	
	25,0	71,8	
4	5,0	42,9	9,016
	10,0	52,5	
	25,0	57,5	
Morfina	1,25	40	1,622
	2,5	68	
	5,0	94,4	
Noramino-fenazonă	40,0	38,5	56,240
	60,0	50,0	
	100,0	73,1	

Benzil ciclohexilamino metil eterul are indicele terapeutic mai mare decît noraminofenazona, iar benzil dimetilaminometil eterul și benzil dietilaminometil eterul prezintă indici foarte apropiați.

CONCLUZII

Benzil aminometil eterii manifestă experimental acțiunea analgezică.

Potența analgezică a benzil piperidinometil eterului față de stimulul chimic este superioară noraminofenazonei și anume de 6,3 ori, i.p. și de 3,59 i.m.

Tabelul V

Determinarea DE_{50}
Testul stimulului chimic (inj.i.m.)

Nr. Doza mg/kg	Acțiune analgezică %			DE_{50}
	10	25	50	
1	14,3	22,9	54,3	56,235
2	18,2	39,4	45,5	53,090
3	20,9	25,6	44,2	105,900
4	35,9	46.2	61,5	27,860
5	13,2	23,7	52,6	56,885
6	34,3	51,4	57,1	27,860
7	11,4	20,0	40,0	114,800
8	27,9	41,9	53,5	40,740
9	0	21,9	28,1	153,100
10	28,9	34,2	52,6	54,955
Morfina	45,9	62,2	73	1,549
Noramino-fenazona	21,6	54,1	62,2	100

Tabelul VI

Indicele terapeutic în administrarea i.m.

Nr.	DE_{50}	DL_{50}	IT
1	54,235	1 244,5	22,1
2	53,090	1 244,5	23,4
3	105,900	695,8	6,6
4	27,860	354,8	12,7
5	56,885	861,0	15,1
6	27,860	695,8	23,0
7	114,800	712,0	6,2
8	40,740	1 244,5	30,5
9	153,100	609,5	4,0
10	54,955	552,7	10,1
Morfina	1,549	431,5	278,6
Noramino-fenazonă	100,000	2 500,0	25,0

Indicele de siguranță terapeutic al acestiu nou compus analgezic este egal cu cel determinat pentru noraminofenazonă.

Articol intrat în redacție la 20.I.1983

Indicele de clasificare : 615.783—092.259

BIBLIOGRAFIE

1. MAIER K. (BASF) — Brevet german : 896810/1953 (N. Y.), C.A., 1958, *52*, 2 271.
2. BIEL J. H., PIERRO F. D. — *H. Amer. chem. Soc.*, 1958, *80*, 4 013.
3. FUNKE A. B. H., BITJLSMA U. G., NAUTA W. T. — *Arch. int. Pharmacodynam. Therap.*, 1962, *135*, 447 ; (N. Y.), C. A., 1962, *56*, 1 610.
4. STAIB A. H., EFFIER K. — Naturwissenschaften, 1976, *53*, 583.
5. DOBRESCU D., IOVU M., CRISTEA E., BALOCH A. — Brevet R.S.R. nr. 66758 din 2.XII.1976.

6. DOBRESCU D., IOVU M., CRISTEA A, OMAIMA ABD EL HAFEZ — Cerere de brevet nr. 101363 din 9.VI.1980.
7. DAHLBOM R., KARLEN BO, LINDQUIST A. — *Acta pahrm. suedica* 1966, *3*, 187.
8. MASON J. P., ZIEF M. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1940, 62, 145 ; C.A. (N.Y.), 1940, *34*, 6 286.
9. PUTOCHIN M. J. — *Ber. Ges. Physiol.*, 1922, *55*, 2 749.
10. KNOEVENAGEL E. — *Ber. Ges. Physiol.*, 1899, *31*, 2 586.
11. DOBRESCU D., CRISTEA E., MURGU L., CRISTEA A. — Lucrări practice de farmacodinamie, editat de I.M.F., Bucureşti, 1978.
12. TURNER R. — Screening Metode in Pharmacology, Academic Press New York, Londra, 1965.

SUMMARY

D. Dobrescu, M. Iovu, Aurelia Cristea, I. Muzzafar — N-AMINOMETHYL BENZYL WITH AN ANALGESIC ACTION

Ten aminomethyl benzyl ethers (of which only 4-morpholinomethyl benzyl ether has already been mentioned in the speciality literature) were synthesized by the Mannich reaction consisting of the condensation of secondary amines with formic aldehyde and benzyl alcohol in equimolecular ratios. The new compounds were characterized spectrally in ultraviolet and infrared light.

The aminomethyl benzyl ethers were tested pharmacodynamically in white mice, determining the acute toxicity and analgesic action. Of the compounds tested, benzyl piperidinomethyl ether had an analgesic potential superior to that of norminophenazone and a safety index equal to that of noraminophenazone.

РЕЗЮМЕ

Д. Добреску, М. Иову, Аурелия Кристя, И. Музафар — N-АМИНОМЕТИЛ БЕНЗИЛ ЭФИРЫ С АНАЛГЕТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Были синтезированы 10 аминометил бензил эфиров, (из которых только 4-морфолинометил бензил эфир упоминается в литературе) реакцией Манниха, состоящей из конденсации вторичных аминов с формальдегидом и бензиловой кислотой в равномолекулярном коэффициенте (в UV и IR).

Аминометил бензил эфиры были фармакодинамически тестированы на белых мышей; изучались их острая токсичность и анальгетическое действие. Из тестированных соединений бензил пиперидинометил эфир характеризуется более высоким анальгетическим действием чем аминофеназоном и коэффициентом безопасности, равным с нораминофеназоном.

Formularea şi biodisponibilitatea salicilatului din comprimate cu acid acetilsalicilic tamponat

S. E. Leucuţa, R. D. Pop, M. Kory, S. Toader, C. Polinicencu, M. Bojiţă

Facultatea de farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT *S-a cercetat biodisponibilitatea salicilatului din diferite variante de comprimate cu acid acetilsalicilic tamponate cu carbonat de calciu comprativ cu a unor comprimate netamponate şi cu a soluţiei apoase a unor comprimate efervescente. S-au utilizat pentru studiul farmacocinetic valorile concentraţiilor medicamentoase excretate în urină şi a celor sanguine, după administrarea unei doze unice oral la subiecţi umani voluntari şi respectiv la cîini. Dozarea substanţei medicamentoase în probele biologice s-a făcut spectrofotometric după hidroliza totală la acid salicilic. S-a constatat că biodisponibilitatea cea mai mare o are soluţia comprimatelor efervescente. Biodisponibilitatea comprimatelor tamponate cu carbonat de calciu a fost superioară celor netamponate, diferenţele fiind semnificative statistic. Creşterea suplimentară a vitezei de absorbţie din comprimatele tamponate se poate realiza prin creşterea gradului de dispersie a particulelor substanţei medicamentoase.*

Acidum acetylsalicylicum
Comprimate
Farmacocinetică

Acidul acetilsalicilic este substanţa medicamentoasă de elecţie ca analgezic şi antipiretic moderat şi agentul terapeutic de primă importanţă în tratamentul febrei reumatice, artrozei reumatoide, osteoartritei. Întrucît răspunsul farmacologic este legat direct de concentraţiile plasmatice, după administrarea orală este necesară o absorbţie rapidă şi completă. Formularea medicamentului, în prezenţa unor substanţe tampon, poate îmbunătăţi cedarea substanţei medicamentoase, reducînd în acelaşi timp iritaţia gastrică (1, 2).

În cercetări anterioare s-au efectuat formulări de comprimate obişnuite şi efervescente cu acid acetilsalicilic în prezenţă de substanţe tampon şi s-a cercetat stabilitatea sa chimică (3—6).

În această lucrare s-a determinat influenţa substanţei tampon şi a tehnologiei de preparare asupra biodisponibilităţii salicilatului din comprimate cu acid acetilsalicilic, utilizînd pentru studiul farmacocinetic valorile concentraţiilor medicamentoase urinare şi sanguine după administrarea unei doze unice oral la subiecţii umani voluntari şi respectiv la cîini.

MODUL DE LUCRU

Formulările cercetate. Formele farmaceutice utilizate în cercetare au conținut fiecare cîte 0,500 g acid acetilsalicilic sub formă de comprimate industriale obișnuite (I. M. București), comprimate experimentale efervescente tamponate cu bicarbonat de sodiu (3) administrate după completa dizolvare în apă ; comprimate experimentale tamponate cu carbonat de calciu (raport molar 1 : 1) obținute prin granulare uscată, folosind compactizarea materialului printre valțuri, în trei variante tehnologice : a) cu substanța medicamentoasă nepulverizată ; b) cu acidul acetilsalicilic pulverizat în prealabil la sita VI (Farmacopeea română ed. a IX-a) ; c) comprimate obținute din varianta b, care s-au mărunțit și apoi s-au recomprimat. În formula de preparare s-a mai folosit amidon, gelatină, acid stearic și talc. Comprimarea s-a făcut la o mașină de comprimat cu un singur ponson, cu diametrul de 12 mm. S-au obținut comprimate cilindrice, cu timpul de dezagregare sub 5 minute.

Protocolul administrării dozei și recoltării probelor. Acidul acetilsalicilic în doză de 0,500 g s-a administrat sub forma comprimatelor cercetate la un lot de 4 subiecți umani, voluntari sănătoși, cu funcția renală normală și fără afecțiuni digestive. Fiecare subiect a primit toate cele patru variante de comprimate, conform tabelului I. Comprimatele s-au înghițit întregi, pe nemîncate, la 12 ore după ultima masă. Pentru stimularea diurezei s-au administrat cîte 200 ml apă la fiecare oră în primele 3 ore de la administrarea dozei. Subiecților nu li s-a permis să mănînce 4 ore de la administrarea dozei. S-a recoltat urina, integral, s-a măsurat volumul și s-au oprit din fiecare recoltare cîte 10 ml pentru dozare. Urina s-a recoltat pe următoarele perioade : 0—0,5 ore ; 0,5—1 oră ; 1—2 ore ; 2—3 ore ; 3—6 ore ; 6—12 ore ; 12—24 ore.

La un lot de trei cîini de 25—30 kg fiecare, sănătoși clinic, s-a administrat cîte o doză unică, oral, de 0,500 g acid acetilsalicilic sub forma a patru formulări, conform tabelului III. Fiecare animal de experiență a primit fiecare din formulările cercetate, timpul între tratamente fiind de o săptămînă, ca și la voluntari. Recoltarea probelor de sînge s-a făcut pe heparină, din vena jugulară la următoarele perioade de timp față de doză : 0 ; 0,5 ; 1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 6 ; 8 ; 10 ; 12 și 24 de ore.

Dozarea acidului acetilsalicilic în probele biologice s-a făcut după hidroliza totală la acid salicilic, în prezență de acid clorhidric, după incubație la 100°C în fiole închise, timp de 16 ore, printr-o metodă colorimetrică descrisă în literatură (7, 8).

Determinare biodisponibilității. Calculul constantelor de viteză ale absorbției acidului acetilsalicilic (k_a), a excreției urinare (k_u), al timpului de înjumătățire biologică ($t_{1/2}$), calculul ariei de sub curba concentrațiilor medicamentoase sanguine în funcție de timp (ASC), al excreției urinare cumulative și al biodisponibilității relative s-a făcut după procedee descrise în literatură (9).

Calculul statistic al rezultatelor s-a făcut pentru un prag de semnificație de 95%, folosind testul „t" Student.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În tabelul I sînt redate valorile parametrilor farmacocinetici ai acidului acetilsalicilic după administrarea unei doze unice, oral, la subiecţi umani, iar în tabelul II sînt redate diferenţele între parametrii farmacocinetici ai formulărilor cercetate şi semnificaţia statistică a diferenţelor observate. Se constată că biodisponibilitatea cea mai mare, în termeni cantitativi şi cinetici, o are soluţia comprimatelor efervescente. În cazul comprimatelor, tamponarea cu carbonat de calciu conduce la o cantitate eliminată în urină în 24 de ore, semnificativ mai mare decît cea după administrarea comprimatelor netamponate (variantele 3, 4 faţă de 1). O viteză de absorbţie mai mare se constată, însă, doar la comprimatele la care acidul acetilsalicilic a fost prealabil adus la un grad de dispersie avansată (varianta 4 comparativ cu 1 şi 3). Tamponarea cu carbonat de calciu a acidului acetilsalicilic în comprimate îmbunătăţeşte deci biodisponibilitatea, ca urmare a creşterii vitezei de dizolvare a particulelor, prin creşterea pH-ului în imediata vecinătate a lor. Cantitatea redusă de tampon nu modifică uniform conţinutul gastric acid şi nici viteza de excreţie urinară a salicilatului (k_u are valori în general nemodificate).

Influenţa tehnologiei de preparare asupra vitezei de absorbţie a salicilatului din comprimatele tamponate administrate la cîini este redată în tabelul III. Se constată că adăugarea substanţei tampon duce la creşterea vitezei de absorbţie (k_a), odată cu creşterea gradului de dispersie a particulelor (comprimate cu acid acetilsalicilic pulverizat în prealabil, comprimate cu acid acetilsalicilic nepulverizat, dar mărunţite şi recomprimate, comprimate cu acid acetilsalicilic nepulverizat). Incidenţa şi intensitatea forţelor de frecare în timpul procesului tehnologic are o influenţă directă asupra gradului de dispersie şi vitezei de dizolvare şi absorbţie a acidului acetilsalicilic. În ceea ce priveşte cantitatea de acid acetilsalicilic absorbită, aceasta nu diferă semnificativ între variantele cercetate (ASC), rezultatele obţinute fiind asemănătoare celor observate şi în cazul experimentărilor pe voluntari.

În concluzie, cercetarea biodisponibilităţii salicilatului din comprimate cu acid acetilsalicilic tamponat, atît la subiecţi umani pe baza valorilor experimentale ale concentraţiilor medicamentoase excretate în urină, cît şi la cîini, folosind datele concentraţiilor medicamentoase sanguine, după administrarea unei doze unice oral, au arătat că prezenţa carbonatului de calciu ca substanţă tampon în raport molar 1 : 1 faţă de acidul acetilsalicilic precum şi creşterea gradului său de dispersie, determină o creştere semnificativă a vitezei de absorbţie din comprimate comparativ cu absorbţia sa din comprimatele netamponate, în timp ce mărimea absorbţiei nu este crescută cu valori semnificative statistic. Constanta vitezei de absorbţie cea mai mare s-a constatat la absorbţia din comprimatele efervescente tamponate cu bicarbonat, administrate

Tabelul I

Valorile parametrilor farmacocinetici ai acidului acetilsalicilic (AAS) din date ale excreției urinare, după administrarea unei doze unice de 500 mg la subiecți umani sub formă de soluție a sării sodice și comprimate cu formulări diferite

Varianta	Subiect											
	1			2			3			4		
	k_a	k_u	U_{24}	k_a	k_u	U_{24}	k_a	k_u	U_{24}	k_a	k_u	U_{24}
Comprimate industriale netamponate (1)	0,644	0,091	46,2	0,496	0,141	47,75	0,535	0,044	43,34	0,399	0,089	41,18
Soluție AAS (2)	3,256	0,109	52,75	2,876	0,251	55,80	1,737	0,187	53,47	1,049	0,052	50,25
Comprimate AAS nepulverizat + carbonat calciu compactizare (3)	0,603	0,126	48,12	0,405	0,247	53,75	0,727	0,237	50,28	0,227	0,148	47,55
Comprimate AAS pulverizat + carbonat calciu compactizare (4)	1,206	0,115	50,10	1,105	0,232	54,5	0,95	0,201	52,5	0,782	0,103	48,7

Varianta	Valori medii		
	k_a	k_u	U_{24}
1	0,519 (± 0,119)	0,091 (± 0,047)	44,62 (± 3,45)
2	2,230 (± 1,197)	0,150 (± 0,103)	53,07 (± 2,69)
3	0,491 (± 0,259)	0,190 (± 0,072)	49,92 (± 3,304)
4	1,011 (± 0,218)	0,163 (± 0,075)	51,37 (± 2,978)

k_a = constanta vitezei de absorbție ; k_u = constanta vitezei de excreție urinară ; U_{24} = cantitatea excretată în urină în 24 ore ; în paranteze, deviația standard

sub forma soluției apoase. Observațiile experimentale arată că prezența substanței tampon în cantitate mică, alături de acidul acestilsalicilic în comprimate, determină modificarea pH-ului doar în vecinătatea particu-

Tabelul II

Diferențele între parametrii farmacocinetici ai acidului acetilsalicilic, calculați din valorile excreției sale urinare după o doză unică de 500 mg oral, la subiecți umani, sub forma a patru variante de comprimate cu formulări diferite și semnificația statistică a diferențelor

Variante	k_a			
	1	2	3	4
1	0	1,711	−0,028	0,492
2		t = 3,346	t = 0,231	t = 4,661
		0	N.S.	
3			0	0,520
4				t = 3,616
				0

Variante	k_u			
	1	2	3	4
1	0	0,058	0,098	0,072
		t = 1,221	t = 2,688	t = 1,910
		N.S.		N.S.
3			0	−0,027
				t = 0,605
				N.S.

Variante	U_{24}			
	1	2	3	4
1	0	8,45	5,305	6,755
		t = 4,544	t = 2,612	r = 3,486
3			0	1,45
				t = 0,767
				N.S.

1 = comprimate industriale netamponate (IMS)
2 = soluție acid acetilsalicilat de sodiu
3 = comprimate cu AAS nepulverizat + carbonat calciu, compactizare
4 = comprimate cu AAS pulverizat + carbonat calciu, compactizare
k_a = constanta de viteză a absorbției
k_u = constanta de viteză a excreției urinare a AAS
U_{24} = cantitatea de AAS excretată în 24 de ore
Pentru o semnificație de 95% $t_6^{95\%} = 1,943$ (testul „t" Student)

lelor substanței medicamentoase care se dizolvă, dar nu influențează semnificativ valoarea pH gastric și nici a celui urinar, mărimea absorbției fiind explicată în conformitate cu teoria pH partiției. Prezența tam-

Tabelul III

Valorile parametrilor farmacocinetici ai acidului acetilsalicilic (AAS) după administrarea unei doze unice de 500 mg la câine, oral, sub formă de comprimate cu formulări diferite (din date sanguine)

Formularea	Parametrul farmacocinetic	Subiectul 1	Subiectul 2	Subiectul 3	Media
AAS industrial (IMB)	$k_a(h^{-1})$	0,413	0,405	0,456	0,425
	$t^1/_2$ (ore)	4,8	3,9	9,6	6,1
	ASC	23,25	24,13	43,4	30,26
	ASC	31,53	30,13	54,8	38,82
AAS nepulverizat + carbonat calciu ; compactizare	$k_a(h^{-1})$	0,355	0,437	0,370	0,388
	$t^1/_2$ (ore)	5,1	6,1	5,1	5,4
	ASC	15,88	20,78	32,76	23,14
	ASC	22,77	32,33	34,75	29,95
AAS nepulverizat + carbonat calciu compactizare ; ASC mărunțire ; recomprimare	$k_a(h^{-1})$	0,396	0,364	0,466	0,409
	$t^1/_2$ (ore)	4,9	5,1	5,9	5,3
	ASC	36,43	29,84	44,24	35,67
	ASC	50,22	42,30	44,24	45,5
AAS pulverizat + carbonat calciu ; compactizare	$k_a(h^{-1})$	0,508	0,503	0,464	0,492
	$t^1/_2$ (ore)	4,3	2,0	5,6	3,97
	ASC	29,12	25,35	43,83	32,77
	ASC	36,76	26,30	47,07	36,71

ponului carbonatul de calciu în comprimatele perorale asigură însă, în plus, o toleranță locală bună, după cum au dovedit cercetări clinice și pe animale de experiență (6, 10).

Articol intrat în redacție la 2.XI.1982.

Indicele de clasificare : 615.752.34—014.125—033

BIBLIOGRAFIE

1. RAINSFORD K. D. — *Aust. J. Pharm.*, 1975, *56*, 373—382.
2. DOBRESCU D. — Farmacoterapia, Ed. medicală, București, 1981, p. 550.
3. LEUCUȚA S., HASSAN Y. — *Clujul medical*, 1979, *52*, 162.
4. LEUCUȚA S., POLINICENCU C., BAN I. — Certificat de inovator, nr. 16/1980 (Ministerul Educației și Învățământului).
5. LEUCUȚA S., POLINICENCU C., POP R. — Influența unor factori tehnologici asupra stabilității acidului acetilsalicilic în comprimate tamponate (date nepublicate).
6. LEUCUȚA S., POLINICENCU C., POP R., VLAICU R., BOJIȚĂ M., CUREA E., BAN I. — Formularea și efectul terapeutic al comprimatelor cu acid acetilsalicilic tamponat, Comunicare la al II-lea Simpozion al medicamentului românesc, București, aprilie 1981 (volumul lucrărilor sub tipar).
7. LEVY G., PROCKNAL J. A. — *J. pharm. Sci.*, 1968, *57*, 1 330.
8. CHIOU W. L., ONYEMELUKWE J. — *J. pharm. Sci.*, 1974, *63*, 630.
9. LEUCUȚA S., POP R. — Farmacocinetica, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
10. KORY M., SANDOR VLAICU, LEUCUȚA S. — Influența tamponării comprimatelor cu acid acetilsalicilic asupra ulcerogenității la șobolani (date nepublicate).

Cercetări în seria metilxantinelor. Nota III. Unele proprietăți farmacologice ale oxifilinei, diprofilinei și 8-hidrazinoteofilinei

M. Nechifor, Gh. Dănilă

Disciplina de farmacologie, Facultatea de medicină generală, Iași
Disciplina de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, Iași

REZUMAT *Studiindu-se unele proprietăți farmacologice ale oxifilinei, diprofilinei și 8-hidrazinofilinei (derivați hidrosolubili ai teofilinei) s-a stabilit că aceștia prezintă acțiune spasmolitică pe musculatura netedă ileală și uterină de șobolan. De asemenea, compușii studiați manifestă proprietăți bronholitice, protecție conferită față de bronhospasmul produs la cobai cu aerosoli de histamină, fiind pentru oxifilină 70%, diprofilină 65% și 8-hidrazinoteofilină 86% din protecția realizată de eufilină la doze egale.*

Xanthin
Derivați
Spasmolitice

Dintre derivații hidrosolubili ai teofilinei, oxifilina (7-(β-hidroxietil)-teofilina), diprofilina (7-(β, γ-dihidroxipropil)-teofilina și purofilina (7-(β-hidroxipropil)-teofilina) se utilizează tot mai mult în terapeutică datorită unor importante avantaje pe care le prezintă față de aminofilină (1, 5). Pornind de la acest fapt, noi am pus la punct tehnologii originale de preparare a doi dintre acești derivați (oxifilina și disprofilina) cu ajutorul cărora s-au obținut produși cu randamente ridicate și un grad avansat de puritate.

Pe de altă parte, avînd în vedere constatarea că introducerea grupărilor hidrazinice sau alchilhidrazinice în poziția 8 a metilxantinelor conduce la o selectivitate de acțiune la nivelul aparatului cardiovascular (2—4) noi am realizat sinteza 8-hidrazinoteofilinei printr-o metodă originală, pentru care s-a cerut brevetarea.

În această lucrare prezentăm unele proprietăți farmacologice ale oxifilinei, diprofilinei și 8-hidrazinoteofilinei.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a testat acțiunea oxifilinei, diprofilinei și 8-hidrazinoteofilinei, comparativ cu eufilina, asupra musculaturii netede uterine și ileale de șobolan, izolate în baie de organ. Rezultatele au fost înregistrate mecanic. În baie s-a introdus un ser Tyrode identic cu cel în care au fost solvite substanțele de cercetat. Pentru investigarea proprietăților farma-

cologice s-au utilizat pilocarpină 3 μg/ml, acetilcolină 3 μg/ml (pe musculatura ileală) și metilmaleat de ergometrină 0,1 μg/ml și 0,02 U.I./ml (pe musculatura netedă uterină).

Pentru testarea eventualei acțiuni bronholitice s-au utilizat aerosoli cu o soluție de histamină 2%. Testarea s-a efectuat pe cobai de ambele sexe cu o greutate medie de 400 g. Oxifilina, diprofilina și 8-hidrazinoteofilina și eufilina au fost administrate intraperitoneal sub formă de soluții, apoase, în doză de 20 mg/kg. Timpul pînă la producerea bronhospasmului a fost cronometrat în minute și secunde. Determinările s-au efectuat la 20 de minute și o oră după administrarea substanțelor de cercetat. Rezultatele au fost interpretate statistic cu testul „t".

REZULTATE

1. Oxifilina, diprofilina și 8-hidrazinoteofilina în concentrații de 10—50 μg/ml reduc peristaltica spontană a musculaturii netede ileale și uterine negravide de șobolancă și cobăiță și deprimă tonusul acestei musculaturi (fig. 1 și 2) ;

2. Oxifilina, diprofilina și 8-hidrazinoteofilina reduc tonusul și peristaltica musculaturii ileale de șobolan stimulată de pilocarpină 3 μg/ml și acetilcolină 3 μg/ml (fig. 1) ;

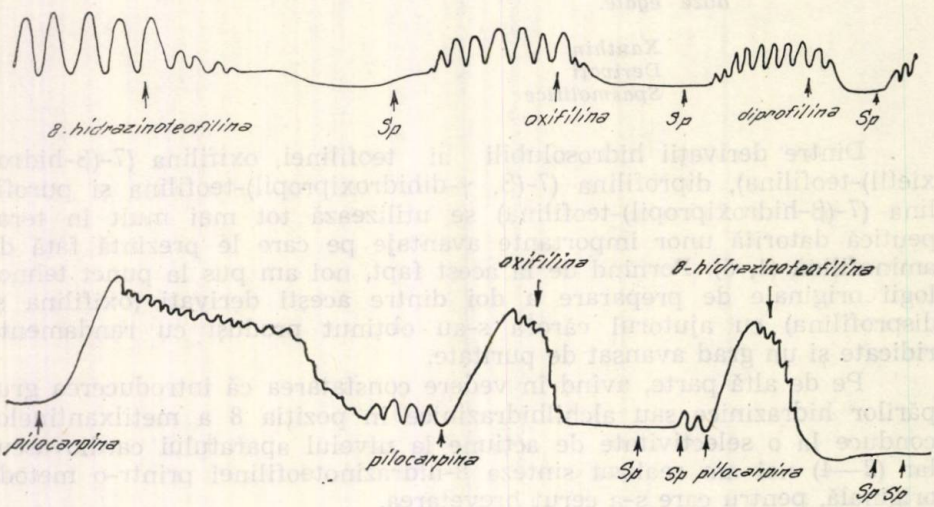


Fig. 1. — Acțiunea oxifilinei, diprofilinei și 8-hidrazinoteofilinei pe musculatura ileală de șobolan (sp = spălare).

3. Oxifilina, diprofilina și 8-hidrazinoteofilina în concentrațiile menționate mai sus deprimă peristaltica și reduc tonusul uterin stimulate de metilmaleatul de ergometrină și oxitocină 0,02 U.I./ml (în baie de organ) (fig. 2) ;

4. Oxifilina, diprofilina și 8-hidrazinoteofilina oferă protecție față de bronhospasmul produs la cobai cu aerosoli de histamină. Protecția oferită de oxifilină, diprofilină și 8-hidrazinoteofilină a fost de 70,65 și respectiv 86% din cea dată de eufilină (la doze egale) (fig. 3).

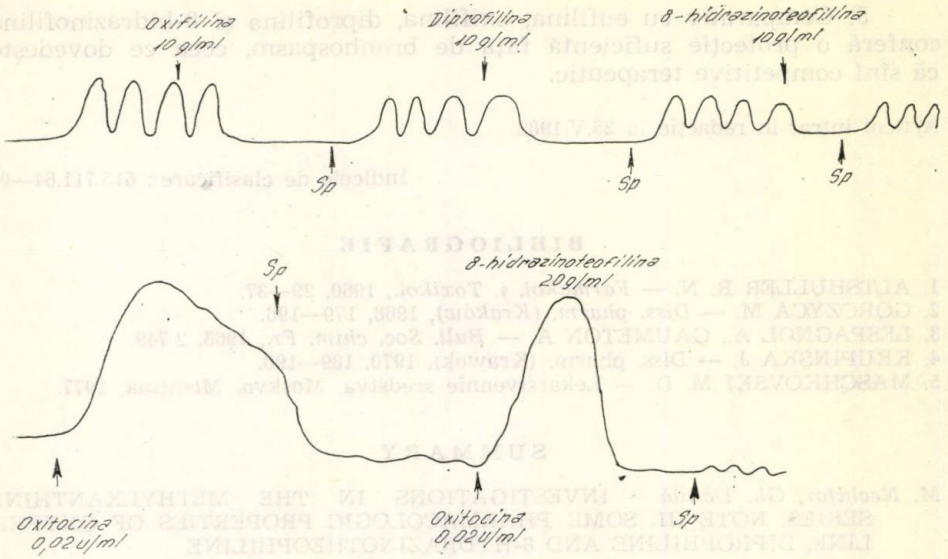


Fig. 2. — Acțiunea oxifilinei, diprofilinei și 8-hidrazinoteofilinei pe musculatura uterină de șobolan (sp=spălare).

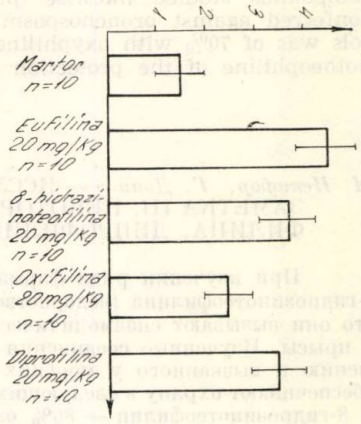


Fig. 3. — Acțiunea protectoare a oxifilinei, diprofilinei, 8-hidrazinoteofilinei și eufilinei față de bronhospasm.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

1. Oxifilina, diprofilina și 8-hidrazinoteofilina prezintă acțiune spasmolitică pe tipurile de musculatură netedă pe care au fost testate ;

2. Acțiunea protectoare față de bronhospasmul produs de histamină (aerosoli) face posibilă utilizarea acestor compuși cu succes în tratamentul astmului bronșic și al altor afecțiuni ce sînt însoțite de bronhospasm ;

3. Oxifilina, diprofilina și 8-hidrazinoteofilina prezintă avantajul față de teofilină (cel mai utilizat derivat metilxantinic în tratamentul astmului bronșic) de a fi hidrosolubili ;

4. Toxicitatea oxifilinei, diprofilinei și 8-hidrazinoteofilinei este relativ mică, acest fapt oferind posibilități pentru o bună manipulare terapeutică ;

5. Comparativ cu eufilina, oxifilina, diprofilina şi 8-hidrazinofilina conferă o protecţie suficientă faţă de bronhospasm, ceea ce dovedeşte că sînt competitive terapeutic.

Articol intrat în redacţie la 25.V.1982

Indicele de clasificare : 615.711.64—06

BIBLIOGRAFIE

1. ALTSHULLER R. N. — *Farmakol. i. Toxikol.*, 1960, 29—37.
2. GORCZYCA M. — *Diss. pharm. (Kraków)*, 1968, 179—196.
3. LESPAGNOL A., GAUMETON A. — *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1963, 2 749.
4. KRUPINSKA J. — Diss. pharm. (Krawok), 1970, 189—198.
5. MASCHKOVSKI M. D. — Lekarstvennie sredstva, Moskva, Mediţina, 1977.

SUMMARY

M. Nechifor, Gh. Dănilă — INVESTIGATIONS IN THE METHYLXANTHINE SERIES. NOTE III. SOME PHARMACOLOGIC PROPERTIES OF OXYPHILINE, DIPROPHILINE AND 8-HYDRAZINOTHEOPHILINE

Study of some of the pharmacologic properties of oxyphiline, diprophiline and 8-hydrozinotheophiline (hydrosoluble derivatives of theophiline) revealed their spasmolytic action on the ileal and uterine smooth muscle of the rat. The compounds studied likewise presented broncholytic properties, the protection conferred against bronchospasm produced in the guinea pig by histamine aerosols was of 70% with oxyphiline, 65% with diprophiline and 86% with 8-hydrazinotheophiline of the protection obtained with euphiline in equal doses.

РЕЗЮМЕ

М. Некифор, Г. Дэнилэ — ИССЛЕДОВАНИЯ В СЕРИИ МЕТИЛКСАНТИНОВ, ЗАМЕТКА III. НЕКОТОРЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОКСИФИЛИНА, ДИПРОФИЛИНА И 8-ГИДРОЗИНОТЕОФИЛИНА

При изучении ряда фармакологических свойств оксифилина, дипрофилина и 8-гидрозинотеофилина (водорастворимых производных теофилина) было установлено, что они вызывают спазмолитическое действие илеальных гладких и маточных мышц у крысы. Изученные соединения имеют также бронхолитические свойства; по отношению к вызванного у морских свинок бронхоспазма (аэрозолями гистамина) они обеспечивают охрану в следующих процентах: оксифилин — 70%, дипрофилин — 65% и 8-гидрозинотеофилин — 86% охраны, реализованной эуфилином в равных дозах.

Stabilitatea sistemelor disperse în prezența substanțelor tensioactive. I. Concentrația stabilizantă critică

C. Mircioiu
Spitalul Militar Central — București

REZUMAT *Suspensii de sulf coloidal cu adaos de tween 80, în concentrații între 1 : 10 000 și 1 : 10, preparate prin precipitarea sulfului din soluții de $Na_2S_2O_3$ — au fost preparate.*

Stabilitatea în timp a suspensiilor s-a urmărit prin metode turbidimetrice și nefelometrice.

S-a găsit că, în jurul concentrației de 0,06% tween 80, stabilitatea prezintă un maxim absolut, această concentrație fiind o „concentrație stabilizantă critică".

S-a stabilit că la adăugarea în continuare de tween după această concentrație se obține un efect destabilizant.

Se face o încercare de explicare și generalizare a fenomenelor constatate.

Suspensii
Sulphur

Sistemele disperse au fost mult studiate, atît pentru problemele teoretice pe care le ridică, cît și pentru multiplele lor aplicații. În farmacie ele prezintă o mare importanță, fiind principala formă de administrare a substanțelor insolubile.

Caracteristica tuturor sistemelor disperse constă în faptul că ele sînt instabile termodinamic. De aceea, stabilizarea lor este o problemă tot atît de veche ca și utilizarea lor ca formă de administrare a medicamentelor. Cercetările pentru realizarea acestui deziderat — deși foarte numeroase — nu au fost în măsură, pînă în prezent, să lămurească cantitativ acest proces și nici să dea soluții generale.

Pentru stabilizarea sistemelor disperse se folosesc în primul rînd substanțele tensioactive, dar recomandările literaturii privind concentrația în care acestea trebuie adăugate sînt în general vagi, practic aceasta stabilindu-se prin încercări.

În ceea ce privește sorbitanpolietilenglicolii (tween-urile), ei sînt recomandați (1—5) în diverse formule, în concentrații variind între 0,5% și 10%.

În general se crede că stabilitatea unui sistem dispers crește continuu cu adăugarea de tensioactiv, concentrația acestuia fiind limitată doar de prețul ridicat și de gustul neplăcut al acestuia.

Atît experimentele efectuate, cît și o serie de considerații teoretice ne-au dus la concluzia că acest raționament nu este, în general, valabil.

METODA DE LUCRU

S-au preparat suspensii de sulf coloidal cu adaos de tween 80 pentru stabilizare, după cum urmează : s-au luat 6,75 ml $Na_2S_2O_3$ 20% și s-au completat la 14 ml cu soluție de tween 80 de concentrație determinată, după care s-au adăugat 0,75 ml CHl, conc. și, la 5′ după aceasta, agitînd, 1 ml NaOH 20%. La adăugarea acidului a precipitat sulful, obținîndu-se o suspensie coloidală. Concentrațiile de tween 80 au variat între 1 : 10 000 și 10%.

Suspensiile astfel obținute au fost urmărite turbidimetric, folosindu-se un spectrocolorimetru Spekol și nefelometric, cu ajutorul unui spectrofotometru VSU-2, citirile făcîndu-se în ambele cazuri la 545 nm. Pentru măsurătorile turbidimetrice s-au folosit cuve de 1 cm grosime, iar pentru cele nefelometrice, cuve de 1 mm. S-au urmărit suspensiile timp de trei zile.

REZULTATE

S-a urmărit concentrația suspensiilor în timp, rezultatele citirilor la spectrofotometru fiind reprezentate în figura 1.

În ceea ce privește timpul pînă la sedimentarea completă a suspensiei, s-a observat că acesta crește cu adăugarea tween-ului de la cîteva minute, în absența tensioactivului, la cîteva zile, cînd concentrația tween-ului este în jur de 0,06%. După această concentrație se produce o inversare a fenomenului, stabilitatea scăzînd cu adăugarea în continuare de tween, pentru ca în domeniul concentrațiilor uzuale

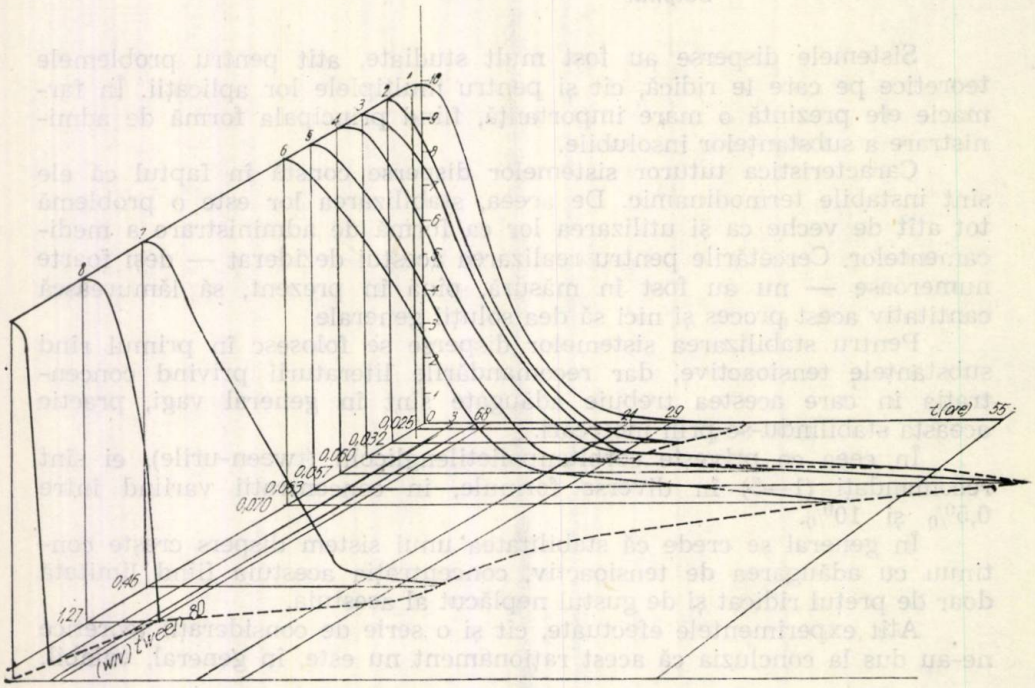


Fig. 1.

(concentrațiile la care se folosește tween-ul în farmacie ca stabilizant) acest timp să scadă la cel mult cîteva zeci de minute. În fig. 1, el este reprezentat cu linie punctată.

DISCUȚII

Înainte de a discuta semnificația rezultatelor, vom face cîteva precizări asupra sensului în care vom utiliza termenul de stabilitate.

Din punct de vedere termodinamic suspensiile sînt sisteme instabile, coagularea lor ducînd la o scădere a energiei libere a sistemului. Practic însă, se poate întîmpla ca acest proces să decurgă un timp foarte mare și chiar mai mult, pe o perioadă de timp să nu avem nici un fel de modificări în starea sistemului — nici coagulare și nici sedimentare.

De multe ori, în scopuri terapeutice, este suficient ca suspensia să nu sedimenteze într-un interval de timp determinat, de la prepararea și pînă la administrarea ei, modificarea distribuției mărimii particulelor putînd să nu influențeze efectul terapeutic. În acest sens este important de reținut timpul pînă ce suspensia sedimentează complet. Trebuie avut însă în vedere că se poate întîmpla ca suspensia să se depună în cea mai mare parte într-un timp scurt și, prin diluare producîndu-se o stabilizare, ultimele particule să se depună după un timp foarte mare. Oricum, acest concept ne permite să afirmăm că în jurul concentrației de 0,06% tween, stabilitatea suspensiei trece printr-un maxim, aceasta fiind o *concentrație stabilizantă critică*.

Pentru a caracteriza mai complet stabilitatea, introducem conceptul de *„stabilitate integrală"*, similar conceptului de *biodisponibilitate*, ca fiind integrala curbei de sedimentare (integrala cantității de substanță ca funcție de timp), de la momentul preparării pînă la un moment T :

$$S_T = \int_0^T M(t)\,dt$$

Dacă vom lua ca T timpul pînă la sedimentarea completă a celei mai stabile din suspensiile studiate și vom normaliza, vom obține cu valori între 0 și 100 :

$$S = \frac{S_T}{S_T max} \times 100$$

Pornind de la ipoteza că extincțiile citite sînt proporționale cu concentrațiile, am integrat curbele extincție — timp, obținînd o mărime proporțională cu stabilitatea integrală. Reprezentînd aceste integrale în funcție de concentrația de tween 80 se obține graficul din figura 2. Încă o dată remarcăm, de data aceasta și mai pregnant, caracteristica de *concentrație stabilizantă critică* a concentrației de 0,06%.

Reținem în plus că după acest punct stabilitatea scade continuu cu adăugarea de tensioactiv.

Acest fenomen, observat și în cazul suspensiei de cărbune (6), s-a încercat a se explica prin apariția unui al doilea strat de molecule de

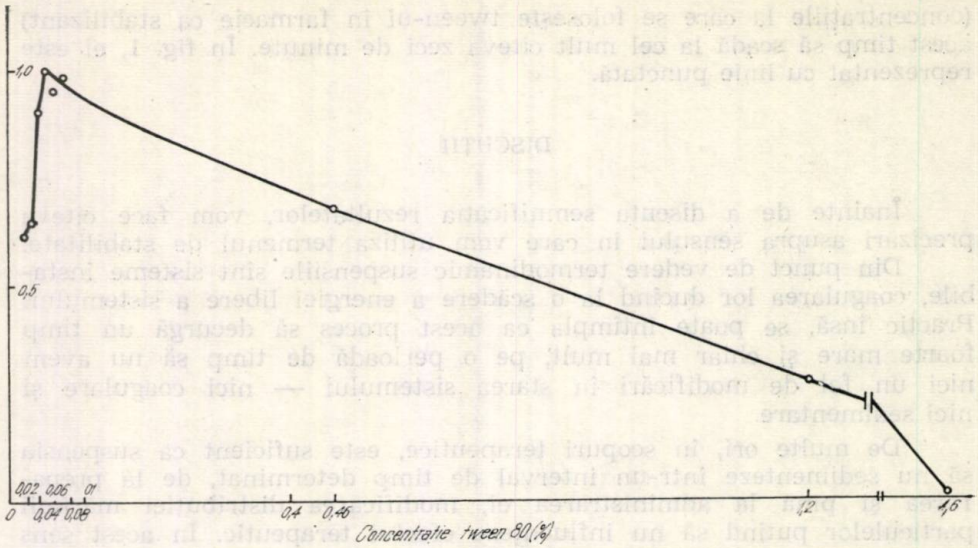


Fig. 2. — Curba stabilității integrale a suspensiei de sulf coloidal în funcție de concentrația de tween 80 adăugat.

tensioactiv, orientate invers față de cele din primul strat (deci cu partea hidrofobă spre soluție) :

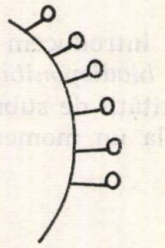


Fig. 3
Efect stabilizant

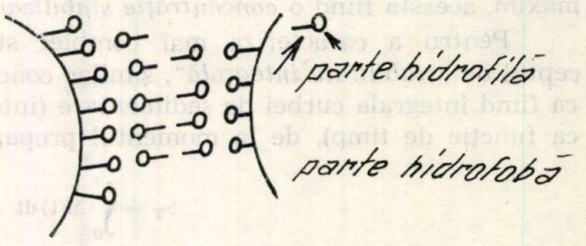


Fig. 4
Efect destabilizant

În acest fel atracția între particule ar crește cu apariția celui de-al doilea strat, ceea ce ar explica destabilizarea la concentrații mai mari de tensioactiv.

Independent de această ipoteză, prin prisma teoriei Dereghin, Landau, Verwey, Overbeeck, privind stabilitatea sistemelor disperse, efectul stabilizant al tensioactivilor se explică prin acțiunea lor asupra stratului dublu electric de la suprafața particulelor.

Mărimea potențialului electrocinetic în funcție de concentrația tensioactivului s-a dovedit (7) că prezintă variații mici, în afară de concentrația micelară critică, unde apare un salt. În cazul nostru însă, concentrația stabilizantă critică este de 10 ori mai mare decît concentrația micelară critică.

Explicația ar fi că stabilitatea depinde în acest caz, într-o mai mare măsură, de „extinderea" stratului dublu difuz, extindere care știm mai puțin cum depinde de concentrația tensioactivului.

Apariția unui punct critic la concentrații de 10 ori mai mari decît concentrația micelară critică a fost pusă în evidență și în studiul dependenței capacității stratului dublu de concentrația tensioactivului (8). În aceste experimente intervine tot stratul dublu și nu numai partea lui difuză, ca la stabilitate. Ca urmare, explicarea teoretică a fenomenului rămîne în continuare un deziderat.

CONCLUZII

1. Tween-urile, în particular, și în general stabilizanții, se comportă ca atare numai în anumite concentrații, la alte concentrații acțiunea lor putînd fi de destabilizare.

2. Concentrația stabilizantă critică poate diferi foarte mult de concentrația la care acești tensioactivi se utilizează ca stabilizanți, diferind în același timp și de concentrația micelară critică.

3. Se pot obține suspensii de sulf cu mult mai stabile, folosind tween în concentrații de 100 de ori mai mici decît concentrațiile uzuale timpului de sedimentare al suspensiei crescînd de la 10—15 minute la trei zile.

4. Recomandarea Ministerului Sănătății (9) de a se folosi 5% tween 80 pentru stabilizarea suspensiei de sulf se impune revizuită, concentrația stabilizantă critică în acest caz fiind de 0,06%.

5. Concepția conform căreia stabilitatea sistemelor disperse crește continuu la adăugarea de substanțe tensioactive nu este în general, valabilă.

6. Se impune, de cîte ori se recurge la stabilizarea cu substanțe tensioactive, să se cerceteze în prealabil dependența stabilității de concentrația tensioactivului și la concentrații mult mai mici decît cele uzuale, pentru a se găsi concentrația micelară critică.

BIBLIOGRAFIE

1. DENOEL A. — Cours de pharmacie galenique, Les Presses Universitaires de Liège, 1965.
2. MARTIN E. — Husa's Pharmaceutical Dispensing, 1970.
3. NEGOIȚĂ S., GHERLAN E. — *Pract. farm.*, 1971, *3*, 101.
4. YASHIKI T., NISHIDA Y. — Japan Kokai, *75*, 6, 710 ; Ca (N. Y.) 1975, *83*, 165 577.
5. SIMONELLI E. A. — US, 1975, *3*, 889, 661 ; CA (N. Y.), 1975, *83*, 165 578.
6. COCKBAIN E. G. — *Trans. Faraday Soc.*, 1952, *48*, 185.
7. VOLD R. D., GROOT R. C. — *J. Phys. Chem.*, 1969, *66*, 10.
8. WATANABE A., TSUJI F., UEDA S. — *Kolloid Z.*, 1963, *39*, 193.
9. Practica farmaceutică, Ed. medicală, 1977.

Articol intrat în redacție la : 9.IV.1981

Indicele de clasificare : 615—012.2:615.415.1

SUMMARY

C. Mircioiu — THE STABILITY OF DISPERSE SYSTEMS IN THE PRESENCE OF TENSIOACTIVE SUBSTANCES. I. CRITICAL STABILIZING CONCENTRATION

Colloidal sulphur suspensions were prepared with the addition of tween 80, in concentrations ranging between 1 : 10,000 and 1 : 10, by precipitation of sulphur from $Na_2S_2O_3$ solutions.

The stability in time of the suspensions was followed up by turbudimetric and nephelometric methods. Around a concentration of 0.06% tween 80, stability presented an absolute maximum, this concentration being considered as the "critical stabilizing concentration".

When tween was added in addition after this concentration a destabilizing effect developed.

The cause of the phenomena observed and their general aspects are discussed.

РЕЗЮМЕ

К. Мирчойю — СТАБИЛЬНОСТЬ ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ В ПРИСУТСТВИИ ТЕНЗИОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ. I. КРИТИЧЕСКАЯ СТАБИЛИЗИРУЮЩАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ

Взвеси колоидальной серы с добавлением tween 80', в концентрациях между 1: 10 000 и 1: 10, приготовленные путем осадка серы из раствора $Na_2S_2O_3$ — были препарированы.

Стабильность взвесей во времени была прослежена турбиметрическим и нефелометрическим способом.

Было установлено, что приблизительно при концентрации 0,06% tween 80, стабильность представляет абсолютный максимум, эта концентрация будучи „критической стабилизирующей концентрацией".

Было установлено, что при дальнейшем добавлении tween после этой концентрации, получается нарушающий стабилизацию эффект.

Делается попытка объяснения и обобщения установленных явлений.

RECENZII

LIPOSOMES IN BYOLOGICAL SYSTEMS (LIZOZOMII ÎN SISTEMELE BIOLOGICE)

G. Gregoriadis şi **C. A. Allison**

Ed. John Willley & Sons Ltd., 1980, 412 p.

Lucrarea reuneşte contribuţia unor renumiţi specialişti în domeniul ştiinţei şi practicii lipozomilor ca sisteme transportoare de substanţe medicamentoase.

În cele 14 capitole ale lucrării sînt prezentate toate cunoştinţele teoretice şi practice, referitoare la aceste noi forme ale viitorului medicamentului „ţintat".

Este dezvoltat conceptul de lipozom ca transportor de medicamente şi sînt descrise variatele sale aplicaţii.

Grupate pe specialităţi, pe domenii de utilizare, capitolele cuprind date referitoare la utilizarea lipozomilor ca vehicule pentru administrarea unor medicamente active în cancer, în deficienţe enzimatice şi hormonale, artrită reumatică şi intoxicaţii metabolice. Totodată sînt tratate aplicaţiile lipozomilor în diagnostic şi imunologie.

Din bibliografia foarte bogată, adusă la zi, reiese valoarea de mare actualitate a lucrării lui G. Gregoriadis şi a colaboratorilor săi, fiind oglinda celor mai recente recetări şi concluzii asupra lipozomilor.

Continuare în pag. 100

Cercetări asupra unor unguente antiacneice cu eritromicină lactobionat

Gh. Suciu, Laurenţia Ilea, I. Ban, V. Chiorean, N. Maier
Facultatea de farmacie Cluj-Napoca, Clinica dermatologică

REZUMAT *Pentru tratamentul local al acneei s-au preconizat unguente cu baze hidrofile şi hidrosolubile alcătuite din hidrogeluri a unor compuşi macromoleculari (derivaţi de celuloză), polietilenglicoli 400 şi 4 000. În compoziţia unguentelor, în afara lactobionatului de eritromicină s-au mai asociat substanţe cu caracter antiseptic, topice locale, antiinflamatoare. Unguentele au o capacitate de cedare foarte bună a antibioticului, 92—100%. Activitatea antibiotică a unguentelor după 6 luni de conservare la +4°C este 90—100% iar la 20—22°C 82—100%. Unguentele au fost testate clinic pe bolnavi cu acnee polimorfă, cu efecte favorabile asupra reducerii fluxului sebaceu, dispariţia în scurt timp a papulo-pustulelor.*

Acnee *Antibiotice*
Tratament *Unguente*

Acneea este o dermatoză cu o largă răspîndire, care se manifestă sub diferite varietăţi în funcţie de aspectul clinic şi etiologic : acnee polimorfă juvenilă, acnee rozacee, acneele medicamentoase şi profesionale, acnee conglobată, acneea necrotică, acnee cheloidiană. Ea este cauzată de o multitudine de factori, printre care mai importanţi sînt cei endocrini (dezechilibru între secreţiile de androgeni şi estrogeni), gastrointestinali, tulburări nervoase, surmenaj etc. (8, 10, 12). Afecţiunea se grefează pe fondul hipersecreţiei sebacee, la care se mai poate asocia infecţia microbiană cu stafilococi. Ca primă manifestare a acneei apar comedoanele, apoi celelalte leziuni caracteristice (papule foliculare, papulo-pustule etc.) pe regiunile seboreice, obraji, frunte, umeri, toracele superior etc.

În afara tratamentului general, se aplică şi tratamentul local cu diferite loţiuni, unguente, pudre etc., care au drept scop reducerea seboreei, suprimarea focarelor de infecţie, înlăturarea formaţiunilor acneeice de pe tegumente.

Pentru prepararea unguentelor antiacneice se utilizează în special baze cu excipienţi graşi (lanolină, vaselină etc.), care ridică şi mai mult conţinutul în grăsimi, determinînd extinderea şi agravarea afecţiunii. În scopul eliminării acestor neajunsuri, în lucrările noastre anterioare ne-am preocupat de studiul unor baze de unguente hidrofile şi hidro-

solubile, pe care le-am utilizat la condiționarea unor antibiotice și la prepararea unor unguente antiacneice cu cloramfenicol, sulfat de neomicină (1—5, 14—22). Acestea prezintă avantajul că asigură o cedare rapidă a substanțelor active, au un efect favorabil asupra diminuării fluxului seboreic, se îndepărtează cu multă ușurință de pe tegumente, anihilează lipoliza bacteriană.

În continuarea cercetărilor ne-am orientat spre condiționarea în unguente antiacneeice a aeritromicinei, care se pretează, fiind unul din antibioticele stabilite în prezența umidității (6, 9, 13, 22).

MATERIAL, METODĂ

Pentru efectuarea cercetărilor s-au elaborat cinci baze de unguente, în compoziția cărora intră ca excipienți predominanți hidrogeluri ai unor compuși macromoleculari (metilceluloză, carboximetilceluloza sodică, pectina), polietilenglicoli 400 și 4 000, alături de care s-au mai asociat tween 80, alcool cetilstearilic, trietanolamină etc. Asocierea componentelor din baze s-a făcut în asemenea proporții care să confere o consistență corespunzătoare, să asigure plasticitatea și pH-ul optim de stabilitate al antibioticului.

Unguentele antiacneeice s-au preparat prin încorporarea în aceste baze a lactobionatului de eritromicină în concentrația de 1% și a unor substanțe cu caracter antiseptic, antiinflamator, topice locale. Unguentele obținute au fost notate în lucrare prin literele majuscule A_1, B_1, C_1, D_1, E_1.

Aspectele principale ale cercetărilor noastre s-au axat pe determinarea capacității de cedarea antibioticului din unguente, urmărirea modificării activității antimicrobiene pe parcursul conservării unguentelor, aspecte privind reologia și eficiența terapeutică clinică.

Capacitatea de cedare a lactobionatului de eritromicină din unguente și activitatea antimicrobiană a unguentelor pe parcursul conservării s-au efectuat prin metoda difuzimetrică pe microorganism test. Sarcina lutea (18). Valorile zonelor de inhibiție (exprimate în mm) a probelor s-au comparat cu cele ale martorului (lactobionat de eritromicină I. A. Iași) și au fost exprimate procentual. În figura 1 sînt înscrise zonele de inhibiție și activitatea procentuală a cedării antibioticului din unguentele antiacneice.

Activitatea antimicrobiană a unguentelor s-a urmărit atît funcție de intervalul de conservare a unguentelor cît și funcție de temperatură. La diferite intervale de timp pe o perioadă de 6 luni, s-au efectuat determinări din unguentele conservate la temperatura camerei (20—22°C) și la 4°C. Rezultatele obținute în intervalul de conservare sînt reprezentate în figurile nr. 2, 3, 4.

Din analiza valorilor procentuale reprezentate în figura 1, rezultă că unguentele posedă o foarte bună capacitate de cedare, fiind cuprinsă între 92—100%. Se remarcă îndeosebi capacitatea de cedare a unguentelor B_1, D_1 a căror baze sînt alcătuite din polietilenglicoli și E_1 cu bază de hidrogeluri de metilceluloză și pectină la care s-a mai asociat și tween 80 ; aceste unguente cedează antibioticul integral, adică 100%. În ordine descrescîndă, din punctul de vedere al cedării, se înscriu unguentele C_1 (95%) și A_1 (92%), ambele cu baze de hidrogeluri de metilceluloză, pectină asociate cu componente lipofile.

În ceea ce privește modificarea activității antibiotice a unguentelor pe parcursul conservării, se observă că aceasta este influențată de temperatura de conservare. Din figura 2, 3, 4 se remarcă o activitate antibiotică în general mai ridicată a unguentelor conservate la +4°C față de cele păstrate la temperatura camerei.

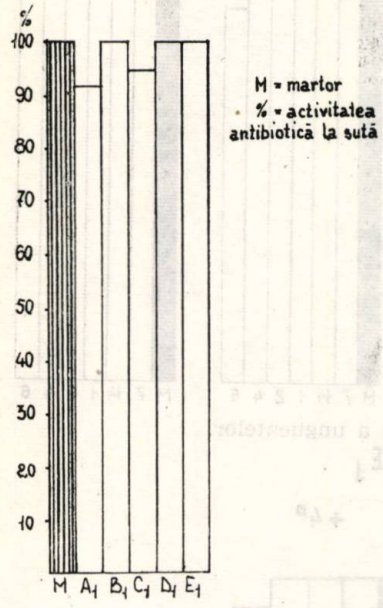


Fig. 1. — Capacitatea de cedare a antibioticului din unguente.

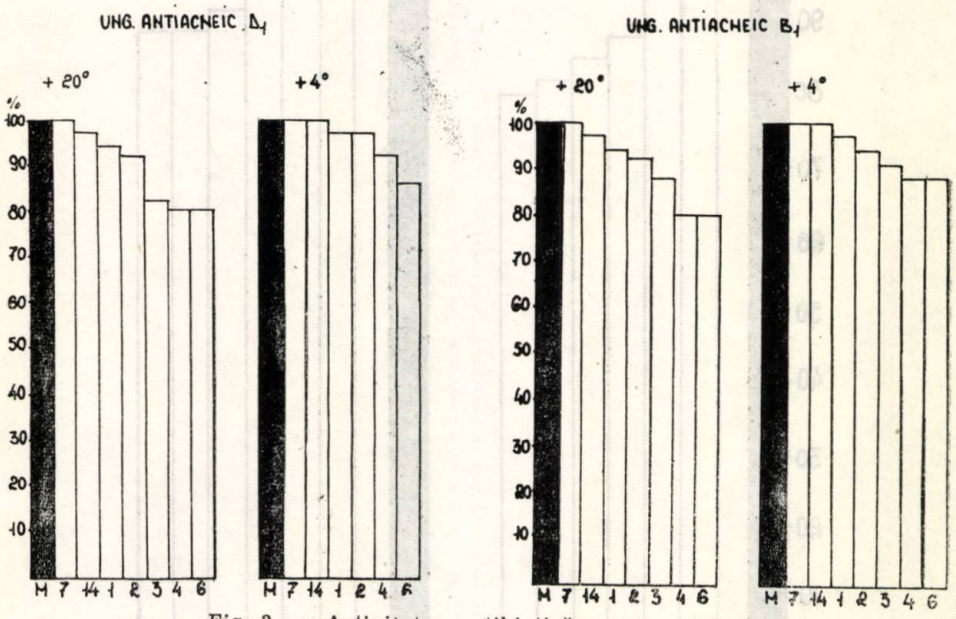


Fig. 2. — Activitatea antibiotică a unguentelor.

Astfel, în interval de 5—6 luni activitatea antibiotică a unguentelor conservate la +4°C se menține 90—100% iar la 20—22°C, în același interval, este 82—100%.

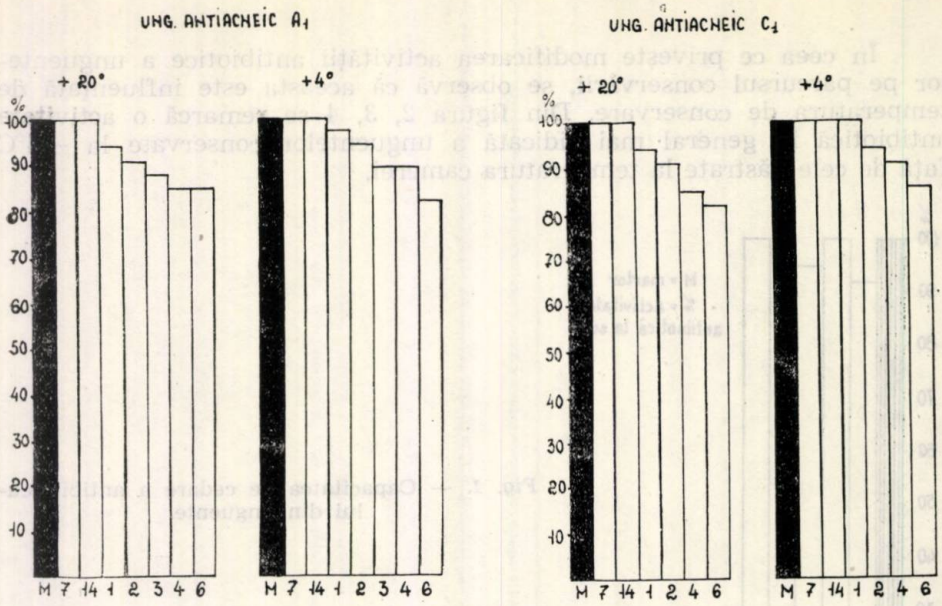


Fig. 3. — Activitatea antibiotică a unguentelor.

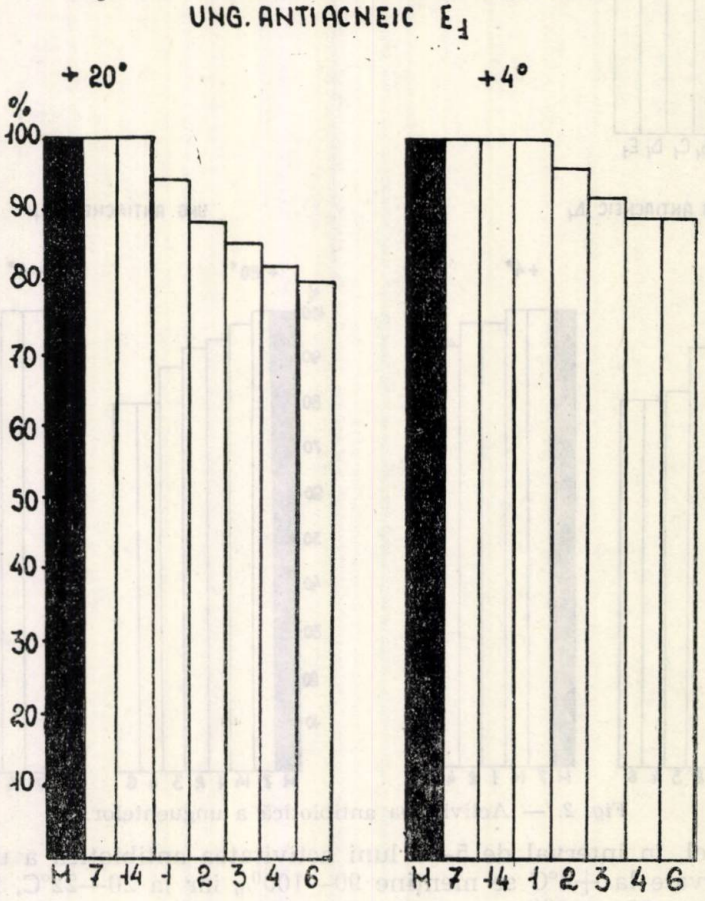


Fig. 4. — idem.

Urmărind modificările survenite în activitatea antibiotică a unguentelor (fig. 2, 3, 4) putem remarca faptul că atît în bazele de hidrogeluri, cît și în cele cu polietilenglicoli, la +4°C în decurs de 6 luni pierderile în antibiotic sînt 5—10%. Se evidențiază în mod deosebit stabilitatea bună a unguentelor B_1, D_1 și C_1, E_1.

Unguentele conservate la temperatura camerei au o valabilitate medie de 3—4 luni, interval în care pierderile în antibiotic sînt în jur de 10%.

Unguentele antiacneeice au fost studiate și sub aspect reologic, determinîndu-se capacitatea de întindere după metoda Ojeda-Arbussa (citat 11), la preparare și pe parcursul conservării. Din analiza curbelor extensometrice (fig. 5—8) reiese că unguentele au o capacitate bună de întindere, permițînd o bună etalare a lor pe piele. Se evidențiază în

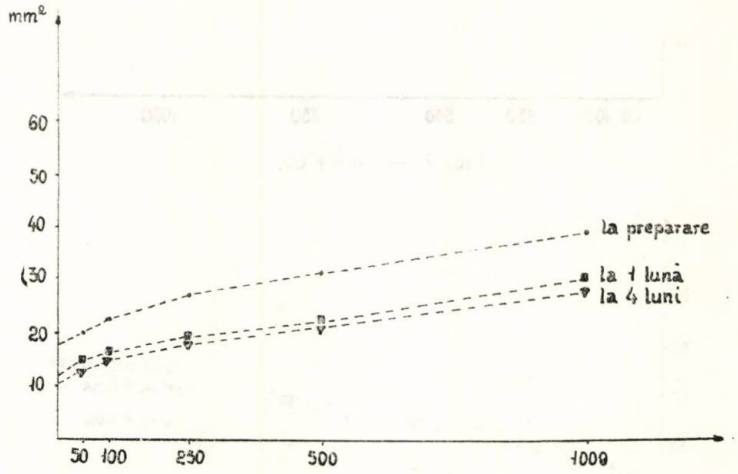


Fig. 5. — Idem D_1.

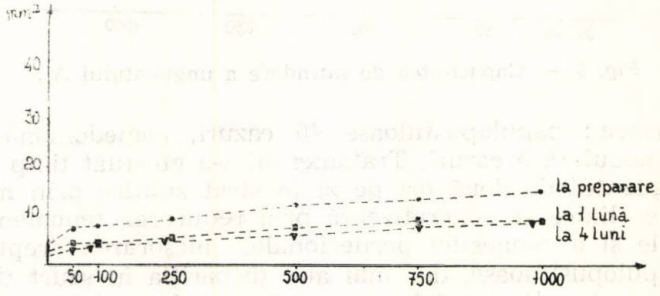


Fig. 6. — idem B_1.

mod special capacitatea de întindere a unguentelor A_1, C_1, cu baze de hidrogeluri (fig. 5, 7) și D_1 (fig. 8) dintre cele cu baze de polietilenglicoli.

Pe parcursul conservării, unguentele suferă unele modificări ale capacității lor de întindere (fig. 5, 8) datorită unor procese de structurare, procese care nu afectează capacitatea de etalare și aplicare în tra-

tamentul local al acneei. Din punctul de vedere al curgerii, determinările efectuate cu vîscozimetru rotațional tip RV, demonstrează comportamentul unor corpuri cu o curgere plastică.

Sub aspect clinic, unguentele au fost testate pe un lot de 50 de bolnavi, femei și bărbați, în vîrstă de 20—24 de ani, cu următoarele

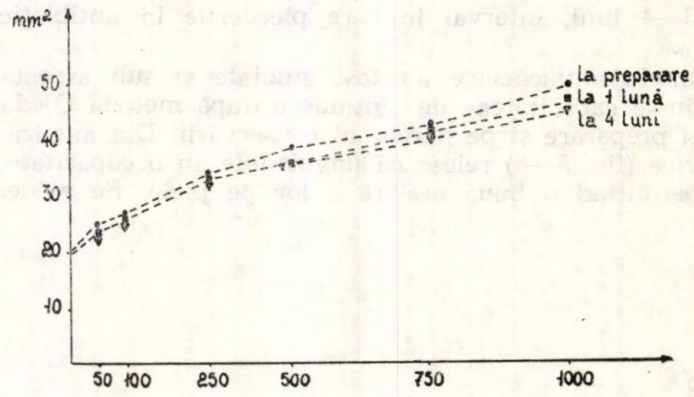


Fig. 7. — idem C_1.

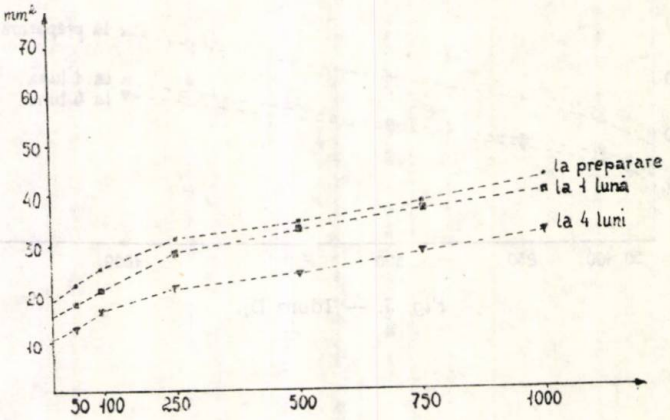


Fig. 8. — Capacitatea de întindere a unguentului A_1.

forme de acnee : papulopustuloase 40 cazuri, comedoniană 5 cazuri, furunculoid nodulară 5 cazuri. Tratamentul s-a efectuat timp de 15 zile, aplicînd unguentul de două ori pe zi în strat subțire prin masaj ușor.

Efectele clinice se concretizează prin reducerea fenomenelor inflamatorii locale și a congestiei perilezionale, micșorarea treptată a elementelor papulopustuloase, dar mai ales dispariția în scurt timp a formațiunilor acneeice. Unguentele au o influență favorabilă asupra fluxului sebaceu care se reduce ca intensitate. Efectele pozitive ale tratamentului se fac simțite după 3—4 zile de la începere și evoluează progresiv. În urma aplicării unguentului nu s-a semnalat nici un fenomen de intoleranță locală.

În concluzie, s-au elaborat cinci unguente antiacneeice cu o compoziție complexă în care s-a asociat eritromicina lactobionat. Bazele de unguente utilizate la prepararea unguentelor sînt alcătuite din hidro-

gelurile unor compuşi macromoleculari (metilceluloză, pectină) şi polietilenglicoli 400 şi 4 000. Unguentele se remarcă printr-o foarte bună capacitate de cedare a antibioticului, se pot conserva 5—6 luni, de preferinţă la +4°C. Unguentele posedă o bună capacitate de etalare pe piele, evidenţiată prin curbele extensometrice şi de curgere. Eficienţa clinică este simţită după 3—4 zile de la începerea tratamentului, care durează în medie 15 zile.

Articol intrat în redacţie la 23.IV.1982

Indicele de clasificare : 616.53—002.25—085.779.93:615.415.7

BIBLIOGRAFIE

1. BAN I., SUCIU GH., ILEA LAURENŢIA, GRÜNFELD EVA, POP CORNELIA — Certificat de inventator nr. 65306/1977, O.S.I.M. Bucureşti.
2. BAN I., SUCIU GH., ILEA LAURENŢIA, GRÜNFELD EVA, POP CORNELIA — Certificat de inventator nr. 65305/1977, O.S.I.M. Bucureşti.
3. BAN I., SUCIU GH., FILIPAŞ VIORICA, ILEA LAURENŢIA, BERGNER EVA, POP L., FĂGĂRAŞAN EL. — *Farmacia (Buc.)* 1977, XXV, nr. 1, 17.
4. BAN I., SUCIU GH., ILEA LAURENŢIA, BERGNER EVA, FĂGĂRĂŞAN E. — *Practica farmaceutică*, 1977, 2, 75.
5. BAN I., SUCIU GH., FILIPAŞ V., BERGNER E. — *Farmacia (Buc.)*, 1979, *XXVII*, 2, 75—83.
6. CIONGA E., AVRAM L. — Medicamente chimioterapice, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1978, 282.
7. * * * — Heger's handbuch der pharmazeutischen Praxis, Berlin-Heidelberg-New York, I, 1967.
8. * * * — Harry's Cosmetology, Leonard Hill Books and Intertext Publisher, Londra, 1973.
9. HOOVER E. J. —Dispensing of Medication, ed. a VIII-a, College of Pharmacie and Science, Philadelphia, 1976.
10. LONGHIN S., DUMITRESCU A. —Medicaţia afecţiunilor dermatologice, Ed. medicală, Bucureşti, 1977, p. 280.
11. MÜNZEL K., BÜCHI I., SCHULTZ O. — Galenische Prakticum, Stuttgart, 1959.
12. POPESCU A., MARGARETA POPESCU — Acneea, seboreea şi tratamentul lor, Ed. medicală, Bucureşti, 1974.
13. * * * — Remington's — Pharmaceutical Sciences Easton, Pensylvania, 1980.
14. SUCIU GH., ILEA L., BERGNER E., POP. L., FĂGĂRĂŞAN E. — Pharmacia Mediterranea, 1978, vol. III, p. 13—25, Travaux de la XIII-e Reunion internationale de la Société de Pharmacie de la Mediterranée Latine (Section de l'Union Medicale Mediterranéene), Toulouse, 11—12—13 mai 1978.
15. SUCIU GH., ILEA L., BERGNER E., FĂGĂRĂŞAN E., POP L. — Al VII-lea Congres naţional de farmacie, Volumul rezumate, p. 248, Bucureşti, 25—27 oct. 1979.
16. SUCIU GH., ILEA L., BERGNER E., POP L., FĂGĂRĂŞAN E. — Al VII-lea Congres naţional de farmacie, Volumul rezumate, p. 484, Bucureşti, 25—27 oct. 1979.
17. SUCIU GH., PĂSCULESCU PELAGHIA, ILEA L., POLINICENCU M., OLARU V., CHIOREAN V. — Al VII-lea Congres naţional de farmacie, volumul rezumate, p. 208, Bucureşti, 25—27 oct., 1979.
18. SUCIU GH., ILEA L., CHIOREAN V., TRIFU T. — Brevet de invenţie nr. 77568, Hotărîrea I.S.I.M. Bucureşti, nr. 637/1981.
19. SUCIU GH., ILEA L., CHIOREAN V., RADU H. — Brevet de invenţie nr. 77569, Hotărîrea O.S.I.M. Bucureşti, nr. 639/1981.
20. SUCIU GH., ILEA L., CRISTEA V., CHIOREAN V. — *Practica farmaceutică*, 1981, 75—80.
21. SUCIU GH., ILEA LAURENŢIA, BAN. I., POP SLEAM CORNELIA — Cercetări asupra unor unguente antiacneeice hidrofile cu cloramfenicol, Al. II-lea Simpozion al medicamentului românesc, Bucureşti, 23—25 aprilie 1981.
22. SUCIU GH., ILEA LAURENŢIA, CHIOREAN V., MAIER N. — Date asupra unor unguente antiacneeice cu propionat de eritromicină, Al II-lea Simpozion al medicamentului românesc, Bucureşti, 23—25 aprilie 1981.
23. * * * — Farmacopeea română, ed. a IX-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

SUMMARY

Gh. Suciu, Laurenţia Ilea, I. Ban, V. Chiorean, N. Maier — STUDY OF SOME ANTIACNE OINTMENTS WITH ERYTHROMYCIN LACTOBIONATE

One recommends for the local treatment of acne ointments with a hydrophil and hydrosoluble base formed of the hydrogels of some macromolecular compounds (cellulose derivatives), polyethylenglycols 400 and 4000. Apart from erythromycin lactobionate the authors also associated antiseptic, local topical antiinflammatory substances. The ointments ceded 92 to 100% of the antibiotic. The antibiotic activity of the ointments after storage at +4° was of 90—100% and at 20—22°C of 82—100%. The ointments tested in the clinic on patients with polymorphous acne had a favourable effect, reducing the sebaceous flux and suppressing the papulopustules within a short interval.

РЕЗЮМЕ

Г. Сучу, Лауренция Иля, И. Бан, В. Киорян, Н. Майер — ИССЛЕДОВАНИЕ МАЗЕЙ ПРОТИВ АКНЕ С ЛАКТОБИОНАТОМ ЭРИТРОМИЦИНА

Для местного лечения акне были созданы мази с гидрофильными и водорастворимыми основаниями, составленные из гидрогелей макромолекулярных соединений (производные целюлоза), полиэтиленгликолей 400 и 4000. В состав мазей вошли, помимо лактобионата эритромицина, и другие вещества с антисептическим, местным топическим, противовоспалительным характером. У мазей хорошая способность отдачи антибиотика — 92—100%. Антибиотическое действие мазей после 6 месяцев консервации на +4°С — 90—100%, а на 20—22°С — 82—100%. Мази были тестированы клинически на больных с полиморфическим акне, с благоприятным эффектом для сокращения сального потока, исчезнования папуло-пустул в короткий срок.

Urmare din pag. 92

Un număr mare de capitole este rezervat investigării şi utilizării lipozomilor în clinică, ceea ce face ca lucrarea să aibă pe lîngă valoarea teoretică şi o însemnată valoare practică.

Deschizînd căile pentru studiul acestor noi forme ale viitorului lucrarea poate fi utilă deopotrivă biochimiştilor, medicilor, cercetătorilor preocupaţi de obţinerea unor produse farmaceutice cu calităţi ideale.

Cercet. şt. *Silvia Chereches*
I.C.S.M.C.F.

PHARMAZEUTISCHE BIOLOGIE SPEZIELLER TELL
(BIOLOGIA FARMACEUTICĂ PARTEA SPECIALĂ)

R. Hänsel,

Ed. Springer, Berlin, 1980, 197 fig., 2 tab., 484 pg.

Volumul, urmare celuia cuprinzînd partea generală, cuprinde 35 de capitole, în care aranjamentul substanţelor naturale obţinute din plante sînt clasificate după acţiunea lor asupra organismului. În ordine, sînt descrise substanţele cu acţiune parasimpatomimetică şi parasimpatolitică, simpatomimetică şi simpatolitică ; substanţe cu acţiune ganglionară, produşi care influenţează semnul şi psihicul. În continuare, sînt cuprinse substanţele cu acţiune anestezică locală, analge-

Continuare în pag. 108

Contribuţii la studiul disponibilităţii unor comprimate preparate de industria noastră de medicamente

Aneta Verbuţă*, Voichiţa Mureşan, Elena Voica*,**

REZUMAT *Absorbţia apei prin textura poroasă, capilară a comprimatelor s-a evaluat cu ajutorul aparatului Nogami pe care l-am reprodus după indicaţiile lui Couvreur.*

Comprimatele luate în studiu au fost din şarjele industriei noastre, ale anilor 1979, 1980 şi determinările s-au efectuat la aproximativ 2 ani de la preparare.

Am corelat cinetica absorbţiei apei şi a lichidelor gastrice artificiale cu timpul de dezagregare al comprimatelor.

La majoritatea comprimatelor este un paralelism între aceşti parametri, dar sînt şi sorturi la care timpul de îmbinare totală depăşeşte timpul de dezagregare.

Comprimate
Dezazegrare

Manifestarea disponibilităţii comprimatelor este determinată de de hidrofilia comprimatului, viteza de impregnare cu lichidele gastrointestinale, viteza de dezagregare, capacitatea de dizolvare (1) etc.

Cercetările privind umezirea comprimatelor au arătat că există o corelaţie strînsă între viteza de impregnare şi valorile duratei pătrunderii lichidului în capilarele comprimatului, dependent de natura excipientului folosit la comprimare (2).

Interesul nostru a fost să caracterizăm comprimatele preparate de industria indigenă printr-un nou indice de calitate : distribuţia porozimetrică prin evaluarea cineticii de absorbţie a apei sau a lichidelor gastrointestinale artificiale corelată cu viteza de dezagregare a comprimatelor.

MATERIAL ŞI METODĂ

Comprimatele luate în lucru au fost din şarjele industriale ale anilor 1979 şi 1980, iar determinările s-au efectuat la aproximativ 2 ani de la prepararea lor, cu $\pm$ 30 de zile.

Absorbţia apei prin textura poroasă, capilară a comprimatelor s-a evaluat cu ajutorul aparatului Nogami pe care l-am reprodus după indicaţiile lui Couvreur şi colab. (2). Aceasta este singura tehnică acce-

* Facultatea de farmacie, Iaşi
** Institutul de cercetări chimico-farmaceutice, Cluj-Napoca

sibilă la ora actuală, capabilă de a aprecia viteza cu care un comprimat absoarbe lichidul dezintegrant, precum și cantitatea de lichid ce umple capilarele în vederea aprecierii porozității.

Menționăm că la matrița dispozitivului Nogami în care se plasează comprimatul, pe suprafața fritei am aplicat o rondelă de hîrtie cu porozitate standard (Filtrak 390 R.F.G.).

Lichidul de absorbție a fost apa la temperatura camerei, conform experimentărilor din literatură (2). În cazul în care cinetica de absorbție s-a experimentat cu lichide gastro-intestinale artificiale, s-a plasat aparatul Nogami într-o baie de apă termostatată la 37° ± 2°C. Sucul gastric al stomacului gol și cel al stomacului plin preparate după indicațiile din literatură (3) s-au utilizat în mod specific tipului de comprimat care se administrează terapeutic într-un caz sau altul.

Prin absorbția apei în comprimat se produce o denivelare a lichidului din microbiureta aparatului care se citește în timp. S-au înregistrat volumele de lichid absorbite la 1, 2, 3 minute, timpul în care apa parcurge în întregime lungimea capilarelor, timpul și volumul de lichid la saturare. Rezultatele experimentale efectuate pe cîte 5 comprimate din fiecare sort, le prezentăm sub formă de medie în tabelele I, II și III.

Din tabelul I se constată că sînt comprimate al căror timp de îmbibare totală depășește timpul de dezagregare prevăzut de F. R. ed. IX (4). Din această categorie fac parte comprimatele : acidopeps, algocalmin, codenal, diazepam, dormital, fenisan, hiposerpil, meguan, meprobamat, miostin, nematocton, scobutil, tarosin, tolazolin, tablete expectorante, vitamina B_1. La celelalte comprimate studiate, ale industriei noastre, timpul de îmbinare totală cu apă variază între 30 și 15 minute, majoritatea oscilînd între 1 și 3 minute. La aceste comprimate nici timpul de saturație T_5 nu depășește limita admisă la dezagregarea comprimatelor după F. R. IX.

Analizînd cinetica de absorbție se observă un comportament similar al comprimatelor ; are loc o creștere progresivă a absorbției pînă la timpul T_4, cînd lichidul traversează întreg traiectul capilar L, după care viteza scade semnificativ sau stagnează cel mai adesea. Se mai constată că, comprimatele la care timpul de îmbibare este redus (T_4) au un interval de saturare (T_5) semnificativ cu durată și un volum de lichid apreciabil, cu care încă mai are loc îmbibarea pînă la saturație (V_5).

Rezultatele experimentale obținute la absorbția sucului gastric artificial al stomacului gol sînt prezentate în tabelul următor.

Din tabelul II se constată că sînt aproximativ aceleași comprimate, ca și în cazul absorbției apei la care timpul de îmbibare totală depășește limita admisă de F. R. IX, privind dezagregarea. Se comportă astfel comprimatele de nematocton scade semnificativ valoarea lui T_4, încastin, scobutil, tarosin și vitamina B_1. Prin această metodă de lucru la comprimatele de nemactocton scade semnificativ valoarea lui T_4, încadrîndu-se în prevederile F. R. IX.

La cinetica absorbției în intervalul T_1—T_3 comparată la cele două lichide de absorbție, apa și sucul gastric artificial al stomacului gol, se constată următoarele : volumele de lichid absorbite în primul minut sînt foarte apropiate ; variațiile sînt de ordinul ml 10^{-2}, exceptînd unele

Tabelul I

Cinetica absorbției apei la temperatura normală după metoda Nogami la comprimatele industriei noastre

Denumirea comprimatului	Timpul (minute)					Volumul de apă (ml)				
	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	V_1	V_2	V_3	V_4	V_5
Acidopeps	1	2	3	30	30	0,03	0,04	0,045	0,05	0,35
Antimigrin	1	2	3	2	10	0,14	0,29	0,35	0,29	0,40
Antinevralgic	1	2	3	1	10	0,27	0,32	0,34	0,27	0,36
Algocalmin	1	2	3	30	30	0,01	0,015	0,02	0,3	0,3
Aspirină	1	2	3	30	8,3	0,26	0,29	0,30	0,19	0,34
Cifoform	1	2	3	2	10	0,11	0,25	0,29	0,25	0,31
Ciclobarbital	1	2	3	1,3	5	0,35	0,48	0,50	0,46	0,51
Codenal	1	2	3	20	30	0,03	0,05	0,06	0,13	0,14
Clorozoxazon	1	2	3	15	25	0,06	0,08	0,1	0,31	0,33
Diazepam	1	2	3	30	30	0,01	0,02	0,03	0,13	0,13
Dietilstilbestrol	1	2	3	15,3	23	0,025	0,04	0,05	0,12	0,13
Dormital	1	2	3	30	30	0,01	0,015	0,02	0,13	0,13
Efedrină	1	2	3	2	10	0,05	0,08	0,09	0,08	0,1
Extraveral	1	2	3	2,3	7,3	0,12	0,15	0,17	0,16	0,18
Fasconal	1	2	3	5,3	15	0,13	0,16	0,19	0,28	0,29
Fenisan	1	2	3	30	30	0,01	0,015	0,02	0,11	0,11
Fenitoin	1	2	3	2,3	8	0,035	0,06	0,075	0,07	0,08
Hipazin	1	2	3	12	20	0,027	0,043	0,052	0,15	0,16
Hiposerpil	1	2	3	30	30	0,017	0,027	0,03	0,16	0,16
Lizadon	1	2	3	3,15	15	0,075	0,135	0,21	0,23	0,50
Mecopar Forte	1	2	3	8,3	15	0,11	0,165	0,21	0,30	0,31
Meguan	1	2	3	18	23	0,11	0,145	0,165	0,335	0,34
Meclofenoxat	1	2	3	35	1	0,125	0,125	0,125	0,12	0,125
Meprobamat	1	2	3	30	30	0,055	0,07	0,08	0,44	0,45
Miostin	1	2	3	20	25	0,01	0,02	0,025	0,12	0,13
Mexaform	1	2	3	4,3	10	0,08	0,15	0,20	0,24	0,28
Nefrix	1	2	3	15	30	0,025	0,04	0,05	0,14	0,15
Nematostan	1	2	3	16	23,3	0,027	0,047	0,067	0,25	0,30
Paracetamol	1	2	3	6	15	0,12	0,21	0,27	0,36	0,4
Penicilina V	1	2	3	45	10	0,14	0,17	0,19	0,12	0,22
Piramidon	1	2	3	1	10	0,24	0,32	0,34	0,24	0,35
Propranolol	1	2	3	10	20	0,055	0,08	0,15	0,17	0,21
Romavit	1	2	3	5,4	10	0,06	0,107	0,16	0,27	0,30
Romparkin	1	2	3	15,3	20	0,015	0,027	0,04	0,125	0,13
Scobutil	1	2	3	30	30	0,01	0,02	0,03	0,16	0,10
Tarosin	1	2	3	30	30	0,02	0,03	0,035	0,19	0,19
Tolazolin	1	2	3	25	40,3	0,01	0,02	0,03	0,19	0,20
Trecid	1	2	3	3,4	10	0,085	0,12	0,15	0,16	0,19
Tablete expect.	1	2	3	20	45	0,025	0,04	0,05	0,25	0,26
Vitamina B_1	1	2	3	30	30	0,013	0,02	0,025	0,12	0,12

Legendă
T_1, T_2, T_3 reprezintă timpul după 1′, 2′, 3′;
T_4 reprezintă timpul cînd apa parcurge în întregime lungimea capilarelor
T_5 reprezintă timpul de saturare al comprimatelor cu lichidul de absorbție
V_1, V_2, V_3, V_4, V_5 reprezintă volumele de lichide absorbite la T_1, T_2, T_3, T_4, T_5
p = peste

sorturi : antimigrin, lizadon, romavit, care înregistrează valori aproximativ duble la utilizarea sucului gastric artificial față de apă.

De remarcat este faptul că volumele de lichid necesare traversării întregii porozități a comprimatelor (V_4) sînt cu valori foarte apropiate sau identice, indiferent de natura lichidului absorbit (apă sau

Tabelul II

Cinetica absorbției sucului gastric artificial al stomacului gol la 37° ±2°C după metoda Nogami la comprimatele industriei noastre

Denumirea comprimatului	Timpul (minute)					Volumul de lichid (ml)				
	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	V_1	V_2	V_3	V_4	V_5
Acidopeps	1	2	3	p30	p30	0,01	0,02	0,03	0,3	0,3
Antimigrin	1	2	3	1,3	10	0,25	0,34	0,35	0,30	0,37
Algocalmin	1	2	3	p30	p30	0,01	0,015	0,02	0,3	0,3
Ciclobarbital	1	2	3	45	10	0,5	0,53	0,54	0,48	0,55
Codenal	1	2	3	20	30	0,02	0,03	0,04	0,12	0,125
Corzoxazon	1	2	3	15	20	0,06	0,09	0,11	0,31	0,32
Diazepam	1	2	3	p30	p30	0,02	0,025	0,03	0,13	0,13
Dietilstilbestrol	1	2	3	8	10	0,04	0,06	0,07	0,11	0,12
Dormital	1	2	3	p30	p30	0,01	0,015	0,02	0,13	0,13
Efedrină	1	2	3	5	10	0,03	0,04	0,05	0,06	0,09
Extraveral	1	2	3	2	10	0,11	0,15	0,17	0,15	0,19
Fenitoin	1	2	3	2,3	5	0,04	0,06	0,08	0,07	0,09
Lizadon	1	2	3	2,4	10	0,14	0,2	0,28	0,26	0,4
Meclofenoxat	1	2	3	30″	1	0,13	0,13	0,13	0,1	0,13
Miostin	1	2	3	18	20	0,02	0,03	0,035	0,08	0,09
Mexaform	1	2	3	10	15	0,03	0,05	0,07	0,14	0,17
Nefrix	1	2	3	11	15	0,03	0,05	0,07	0,15	0,17
Nematocton	1	2	3	14	20	0,04	0,05	0,07	0,24	0,25
Paracetamol	1	2	3	5	12	0,13	0,23	0,29	0,36	0,42
Penicilina V	1	2	3	25″	5	0,11	0,15	0,18	0,07	0,2
Piramidon	1	2	3	35″	5	0,28	0,30	0,31	0,2	0,35
Propranolol	1	2	3	7	10	0,09	0,12	0,13	0,16	0,17
Romavit	1	2	3	4	10	0,11	0,18	0,24	0,29	0,35
Scobutil	1	2	3	p30	p30	0,01	0,02	0,03	0,15	0,15
Tarosin	1	2	3	p30	p30	0,015	0,02	0,03	0,19	0,19
Vitamina B_1	1	2	3	p30	p30	0,02	0,035	0,05	0,12	0,12

suc gastric) sau de temperatura lichidului. Aceasta atestă faptul că fiecare tip de comprimat se poate caracteriza printr-o valoare a porozității absolute a sa.

În ceea ce privește ritmul de absorbție este același la ambele lichide de absorbție, adică are valori aproximativ duble la 3 minute față de primul minut.

La comprimatele la care administrarea terapeutică se face după masă, s-a experimentat absorbția cu suc gastric artificial al stomacului plin, pentru care dăm rezultatele în tabelul următor.

Din analiza tabelului III se constată la comprimatele algocalmin, clorzoxazonă, diazepam, dietilstilbestrol, dormital, extraveral, fenisan, hipazin, hiposerpil, mecopar, meduan, meprobamat, miostin, mexaform, paracetamol, romparkin, tarosin, tolazolin și tabletele expectorante, timp de îmbibare totală mult depășit față de limita timpului de dezagregare prevăzut de F.R.IX. La unele dintre ele : dietilstilbestrol, extraveral, mecopar, mexaform, paracetamol și romparkin se înregistrează un timp de absorbție crescut prin această metodă cu suc gastric artificial al stomacului plin, deși la utilizarea apei, timpii sînt mult mai reduși, sub 15 minute.

Cinetica absorbției în timpul T_1—T_3 se manifestă în același ritm ca la determinările anterioare. Volumele de lichid absorbite în acești timpi sînt semnificativ mai reduse, fapt ce-l atribuim pe seama vîscozității sucului gastric artificial al stomacului plin. Volumele de lichide

Tabelul III

Cinetica absorbției sucului gastric al stomacului plin la 37° ±2°C prin metoda Nogami la comprimatele industriale

Denumirea comprimatului	Timpul (minute)					Volumul de lichid (ml)				
	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	V_1	V_2	V_3	V_4	V_5
Antimigrin	1	2	3	9	15	0,13	0,2	0,25	0,42	0,48
Antinevralgic	1	2	3	4	10	0,07	0,13	0,18	0,25	0,32
Algocalmin	1	2	3	p30	p30	0,03	0,04	0,045	0,3	0,3
Aspirina	1	2	3	5	10	0,09	0,14	0,18	0,20	0,28
Cifoform	1	2	3	15	20	0,04	0,05	0,07	0,23	0,24
Ciclobarbital	1	2	3	2,3	6	0,23	0,32	0,37	0,34	0,43
Codenal	1	2	3	p30	p30	0,01	0,02	0,03	0,12	0,12
Clorozoxazon	1	2	3	p30	p30	0,04	0,06	0,08	0,2	0,31
Diazepam	1	2	3	p30	p30	0,01	0,02	0,03	0,13	0,13
Dietilstilbestrol	1	2	3	20	25	0,01	0,015	0,02	0,11	0,11
Dormital	1	2	3	p30	p30	0,005	0,01	0,002	0,13	0,13
Efedrină	1	2	3	6	10	0,03	0,05	0,07	0,11	0,11
Extraveral	1	2	3	20	30	0,07	0,1	0,12	0,20	0,21
Fanconal	1	2	3	12	20	0,1	0,14	0,16	0,24	0,30
Fesisan	1	2	3	p30	p30	0,005	0,01	0,015	0,1	0,1
Fenitoin	1	2	3	6	10	0,03	0,045	0,06	0,09	0,1
Hipazin	1	2	3	20	25	0,02	0,04	0,06	0,13	0,14
Hiposerpil	1	2	3	p30	p30	0,01	0,02	0,025	0,16	0,16
Mecopar Forte	1	2	3	20	30	0,03	0,06	0,08	0,3	0,31
Meguafn	1	2	3	25	30	0,07	0,11	0,14	0,35	0,36
Meclooenoxat	1	2	3	1,5	5	0,09	0,11	0,12	0,1	0,13
Meprtibamat	1	2	3	p30	p30	0,03	0,05	0,06	0,44	0,45
Miosa n	1	2	3	p30	p30	0,015	0,025	0,03	0,15	0,15
Mexaform	1	2	3	30	30	0,02	0,04	0,05	0,18	0,18
Peracetamol	1	2	3	20	30	0,05	0,07	0,08	0,39	0,40
Pirmid on	1	2	3	3	10	0,1	0,15	0,2	0,2	0,3
Romparkin	1	2	3	24	30	0,015	0,02	0,03	0,12	0,12
Tarosin	1	2	3	p30	p30	0,01	0,02	0,03	0,19	0,19
Tolazolin	1	2	3	p30	p30	0,02	0,03	0,04	0,18	0,19
Trecid	1	2	3	11	15	0,03	0,045	0,055	0,14	0,145
Tablete expect.	1	2	3	p30	p30	0,07	0,09	0,11	0,24	0,24
Vitamina B_1	1	2	3	p30	p30	0,01	0,02	0,03	0,12	0,12

necesare saturării comprimatelor V_5 înregistrează în general valori identice cu V_4 sau cu diferențieri de ordinul 10^{-3} ml sau 10^{-2} ml. Variațiile acestor parametri se mențin în aceleași limite și între diferitele lichide de absorbție utilizate.

Pentru a lărgi caracterizarea disponibilității comprimatelor industriei noastre s-a determinat și viteza de dezagregare care permite, în același timp, aprecierea paralelismului dintre cele două metode de studiu.

Analiza dezagregării comprimatelor a fost efectuată după metoda F. R. IX și prin înlocuirea apei cu sucuri gastrice artificiale. Prin metoda F. R. IX ca atare s-au analizat toate comprimatele, iar la metodele care au folosit lichide gastrice artificiale s-au selectat sorturile de comprimate dependent de timpul optim de administrare, ce permite obținerea unei eficiențe terapeutice maxime cu evitarea efectelor adverse.

Rezultatele experimentale sînt prezentate în tabelul IV.

Din tabelul precedent se observă că produsele : acidopeps, diazepam, hiposerpil și paracetamol nu mai corespund după 2 ani de conservare, sub aspectul dezagregării la metoda F. R. IX. Menționăm că

Tabelul I V

Timpul de dezagregare al comprimatelor preparate de industria noastră

Denumirea comprimatului	Metoda F.R. IX (minute)	Tehnica F.R. IX cu suc gastric al stomacului gol (minute)	Tehnica F.R. IX cu suc gastric al stomacului plin (minute)
Acidopeps	25	19	—
Antimigrin	1	1	3
Antinevralgic	1	—	3,30
Algocalmin	9,15	8,30	10
Aspirina	1	—	3
Cifoform	45″	—	2,3
Ciclobarbital	1,30	45″	2,30
Codenal	5	3,30	15
Clorozoxazon	4,30	4,30	7
Diazepam	17	15	25
Dietilstilbestrol	1	40″	3
Dormital	19	25	30
Efedrina	1	1	2
Extraveral	6	6,30	12
Fasconal	7,30	—	11
Fenisan	9	—	13
Fenitonin	3	1,30	3
Hipazin	4,30	—	6,30
Hiposerpil	17	—	20
Lizadon	5	3,30	—
Mecopar forte	2,30	—	4
Meguan	5	—	7
Meclofenoxat	1	1	1,45
Meprobamat	3,30	—	8
Miostin	4,30	3,30	6
Mexaform	8	6	12
Nefrix	4	3,30	—
Nematocton	10	8,30	—
Paracetamol	18	3	—
Penicilina V	2	1,45	—
Piramidon	30″	30″	2
Propranolol	1,30	1,15	—
Romavit	2	1,30	—
Romparkin	2	—	3,30
Scobutil	8	9	—
Tarosin	14,30	12	15
Talazolin	8,30	—	9
Trecid	11	—	14
Tablete expectorante	8	—	10,30
Vitamina B_1	10	11	10

la mexaform s-a apreciat dezagregarea stratului superficial. Utilizînd suc gastric artificial, comprimatele de diazepam şi paracetamol devin corespunzătoare. Viteza de dezagregare a comprimatelor cu suc gastric artificial al stomacului gol în general capătă valori mai reduse sau se menţin comparativ cu metoda F. R. IX. Utilizînd suc gastric artificial al stomacului plin, timpul de dezagregare creşte semnificativ faţă de datele obţinute după metoda F. R. IX, fără însă să apară comprimate necorespunzătoare la care să se depăşească limita de 15 minute, exceptînd sorturile care sînt necorespunzătoare şi la metoda F. R. IX.

Comparînd ritmul de absorbţie totală a apei cu timpul de dezagregare după F.R.IX, se constată o similitudine în comportamentul comprimatelor ; sortul de comprimat dă un timp mai îndelungat sau

mai redus la ambele metode. În aceeași comparație, timpul de dezagregare după F. R. IX privit la ansamblul comprimatelor dă în general valori mai reduse față de timpul necesar îmbibării totale (T_4), iar uneori sînt aceleași (antinevralgic, ciclobarbital). Se remarcă, totuși, și un timp de îmbibare foarte redus față de timpul de dezagregare la comprimatele : aspirină, extraveral, fenitoin, lizadon, meclofenoxat, mexaform, paracetamol, penicilina V, trecid. Aceasta pledează pentru oportunitatea aplicării metodei Nogami în cercetarea comprimatelor noastre.

CONCLUZII

Cercetările de cinetică a absorbției la comprimatele industriei noastre față de apă la temperatura normală, suc gastric artificial al stomacului gol și suc gastric artificial al stomacului plin, efectuate pe cîte 15 comprimate ale fiecărui tip, demonstrează că textura comprimatelor este omogenă, porozitatea este aceeași, o bună afinitate față de lichidele cercetate, capacitatea de îmbibare totală chiar în condiții de lucru pasive.

Comparînd timpii de îmbibare totală ai comprimatelor la metodele experimentate, constatăm timpi mai reduși la absorbția apei după tehnica Nogami descrisă de literatură.

Deși între timpii de îmbibare totală (T_4) sînt diferențieri semnificative la absorbția sucurilor gastrice artificiale față de apă, volumele de lichid necesare traversării lungimii totale a capilarelor (V_4) sînt cu valori apropiate, diferențele fiind de ordinul 10^{-2} ml sau 10^{-3} ml, aceasta arătînd o porozitate cu valori reproductibile specifică fiecărei specialități de comprimat. Acest parametru poate fi introdus în norma internă de calitate a comprimtelor în intenția de amplifica controlul comprimatelor noastre privind calitățile lor de disponibilitate.

Din analiza dezagregării comprimatelor noastre, după conservarea de 2 ani, se atrage atenția asupra sorturilor : acidopeps, dormital și hiposerpil, care sînt necorespunzătoare sub acest aspect, indiferent de metodologia de lucru, în apă sau sucuri gastrice artificiale.

Între cinetica de absorbție a lichidelor (apă sau sucuri gastrice artificiale) în comprimate și timpul de dezagregare (indiferent de metoda utilizată) se constată un paralelism în comportare, determinant fiind sortul de comprimat.

Deci, comprimatele industriei noastre pot fi caracterizate printr-un timp și volum specific de îmbibare, precum și printr-o porozitate specifică ce pot da indicații asupra disponibilității substanței active.

Articol intrat în redacție la 12.VI.1982

Indicele de clasificare : 615.412.5—033

BIBLIOGRAFIE

1. RITSCHEL W. A. — Angewandte Biopharmazie Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, MBH Stuttgart, 1973, p. 366.
2. COUVREUR P., GILIARD J., ROLAND M. — *Ann. Pharm. Franc.*, 1976, 3—4, 123—132.
3. STĂNESCU V. — Comprimate farmaceutice, Ed. medicală, București, 1972, p. 188—199.
4. * * * Farmacopeea Română, ed. a IX-a, Ed. medicală, București, 1976.

SUMMARY

Aneta Verbuţă, Voichiţa Mureşan, Elena Voica — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE BIODISPOSABILITY OF SOME TABLETS PREPARED IN ROMANIA

The absorption of water through the porous capillary texture of the tablets was estimated by the Nogami apparatus build according to the indications of Couvreur.

The tablets studied were from the batches of the Romanian industry of the years 1979 and 1980, the determinations being carried out about two years after their preparation.

The kinetics of the absorption of water and artificial gastric juices was correlated with the disintegration time of the tablets.

Most of the tablets presented a parallelism between these two parameters but with some sorts total imbibition exceeded the disintegration time.

РЕЗЮМЕ

Анета Вербуцэ, Войкица Мурешан, Елена Войка — ВКЛАД В ИССЛЕДОВАНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ РЯДА ТАБЛЕТОК, ВЫПУСКАЕМЫХ НАШЕЙ ИНДУСТРИЕЙ МЕДИКАМЕНТОВ

Абсорбция воды через пористую, капиллярную текстуру таблеток была установлена при помощи аппарата Ногами, воспроизведенного по указаниям Куврера.

Исследованные таблетки были произведены нашей индустрией в 1979, 1980 гг. и определена были произведены примерно два года спустя со временем препарирования.

Мы коррелировали кинетику абсорбции воды и искусственных желудочных жидкостей со временем расчленения таблеток.

У большинства таблеток между этими параметрами существует параллелизм, но существуют и сорты, у которых время полного пропитывания превышает время расчленения таблеток.

Urmare din pag. 100

zică, cele miorelaxante, antiaritmice, glicozizi cardiotonici, antihipertensive, fibrinolitice, substituenţi de plasmă, substanţe care scad nivelul sanguin al lipidelor, diuretice, cît şi cele cu acţiune în bronşite şi astm bronhial. Următoarele 3 capitole includ produşi naturali pentru tratarea tulburărilor de secreţie gastrică şi pancreatică, a constipaţiei şi diareei. Un număr de pagini (196—244) include producerea şi acţiunea hormonilor din hipotalamus şi hipofiză, tiroidă, parathormonul, hidrocortizon, glucocorticoizi, aldosteron, hormoni sexuali, insulina şi glucagonul, hormoni din ţesuturi (histamina, serotonina, kinine, gastrina, angiotensina, prostaglandine). În continuare, sînt cuprinse vitaminele hidro- şi liposolubile. Este inclus şi un capitol referitor la substanţe cu acţiune imunologică, preparate cu anticorpi, antigeni, vaccinuri şi alergeni (259—313). Un număr mare de pagini (314—383) cuprind substanţe cu acţiune antibacteriană şi antimicotice ; substanţe citostatice naturale şi antibiotice citostatice ; produşi folosiţi în dermatoterapie şi de uz extern (389—411) ; substanţe auxiliare folosite în practica farmaceutică (412—451). Ultimul capitol cuprinde pesticide naturale : insecticide, rodenticide şi erbicide.

Volumul se încheie cu bibliografia şi indexul de materii.

Pentru substanţele descrise se menţionează planta de la care provin, reacţiile de identificare şi determinare cantitativă.

Cartea, prin conţinutul ei ştiinţific, este deosebit de preţioasă pentru cei ce studiază farmacia, îndeosebi farmacognozia şi pentru cercetătorii din domeniul plantelor medicale.

I. Popa

Calea Griviţei 232, ap. 127
Of. poştal 32, sec. I

Studii privind determinarea cantitativă a nistatinei din forme farmaceutice

Iuliana Popovici, Eliza Gafiţanu, V. Dorneanu, Eugenia Ştefănescu, Rodica Cuciureanu
Facultatea de farmacie, Iaşi

REZUMAT *S-a studiat posibilitatea utilizării unei metode fizico-chimice de dozare a nistatinei, antibiotic antifungic din clasa polienelor, care are la bază hidroliza substanţei cu hidroxid de sodiu, la cald ; nistatinolidul agliconic eliberat, galben este extras în cloroform, după care se determină absorbanţa spectrofotometric la* $\lambda = 390$ *nm.*

Determinările sînt exacte şi reproductibile, erorile fiind cuprinse în limitele admise.

Metoda de dozare spectrofotometrică furnizează indicaţii cu privire la degradarea nistatinei în timp, reacţia însoţită de pierderea activităţii antifungice a antibioticului.

Antibiotice antifungice
Forme medicamentoase

Formularea preparatelor cu nistatină, antibiotic antifungic din clasa polienelor, ridică probleme datorită solubilităţii foarte reduse în apă, sensibilităţii la pH-ul mediului în afara valorilor 6—9, cît şi reacţiilor oxidative favorizate de aer, lumină, temperatură, cu scăderea activităţii (1—4).

În vederea îmbunătăţirii solubilităţii, stabilităţii şi biodisponibilităţii antibioticului s-a studiat posibilitatea realizării dispersiilor solide de nistatină-polividonă. În lucrări anterioare s-a prezentat caracterizarea şi biodisponibilitatea nistatinei din diferite forme farmaceutice de uz intern şi extern (5, 6, 7).

Pentru dozarea nistatinei din formele farmaceutice magistrale (suspensii) şi industriale (Stamicin-drajeuri a 500 000 U.I. şi Nistatin-pulbere pentru suspensie orală, de uz pediatric), Farmacopeea română, ed. a IX-a (8) şi Norma internă (9) prevăd numai metoda microbiologică.

În acest studiu, în vederea determinării cantitative a nistatinei din preparatele farmaceutice studiate, care conţin forma de coprecipitat nistatină-polividonă, în raport de greutate 1 : 1 (suspensii, colire, comprimate orale) (6, 7, 10), pe lîngă metoda microbiologică de evaluare a disponibilităţii *in vitro* a antibioticului antifungic s-a pus la punct o metodă de determinare spectrofotometrică în vizibil.

Principiul metodei constă în hidroliza nistatinei în prezență de hidroxid de sodiu, la cald : nistatinolidul agliconic eliberat se extrage în cloroform, iar absorbanța se determină spectrofotometric la $\lambda = 390$ nm (11).

Reactivi : dimetilformamidă p.a. (D.M.F.) ; cloroform p.a. ; soluție de hidroxid de sodiu N ; sulfat de sodiu anhidru ; clorură de magneziu ($MgCl_2.6H_2O$) p.a. ; soluție tampon citrat (într-un balon cotat se dizolvă 10,51 g acid citric și 1,47 g citrat de sodiu, în apă, după care se diluează cu apă la 1 000 ml).

Substanța de referință : nistatina pură. Soluția etalon de nistatină 0,1 g% în dimetilformamidă : se cîntărește la balanța analitică 0,1 000 g nistatină pură, se dizolvă în D.M.F., în balon cotat de 100 ml și se completează la semn cu D.M.F. 1 ml soluție etalon = 1 000 γ nistatină.

Trasarea curbei de etalonare a nistatinei

Mod de lucru : volume diferite din soluția etalon de nistatină, cu concentrații cuprinse între 200 și 1 000 γ, se aduc peste 3 ml HaOH N, în eprubete gradate cu dop rodat. Probele se agită și se fierb 2 minute în baia de apă, după care se răcesc brusc în baie de gheață. Conținutul eprubetelor se aduce cantitativ prin spălare cu 2—3 ml D.M.F. într-o pîlnie de separare de 60 ml, care conține 6 ml soluție tampon citrat. Se adaugă 10 ml cloroform, se agită 2 minute și se separă stratul cloroformic galben, prin filtrare pe sulfat de sodiu anhidru. Absorbanța soluțiilor se măsoară folosind un spectrofotometru la $\lambda = 390$ nm, cuva

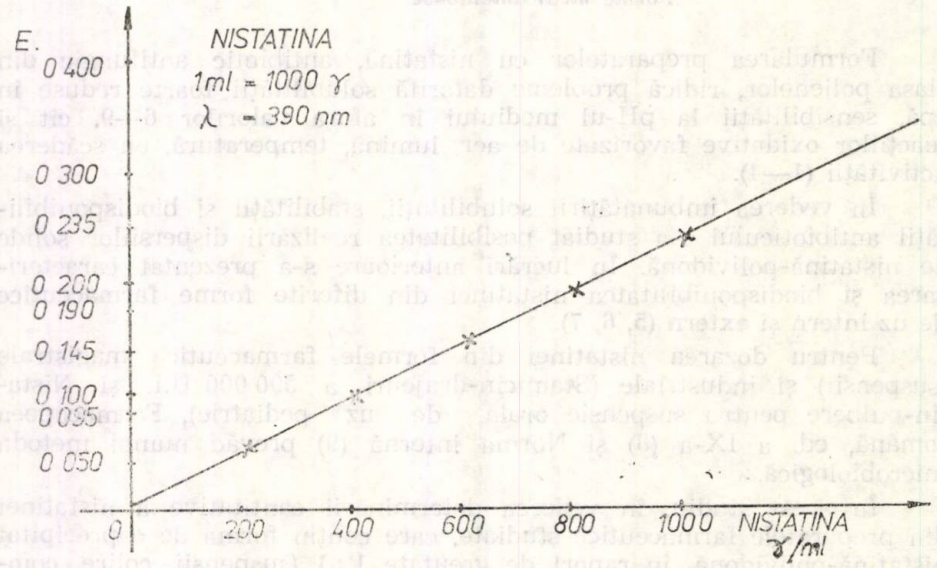


Fig. 1. — Curba de etalonare a nistatinei

de 1 cm, față de cloroform ca martor. Cu valorile obținute s-a trasat curba de etalonare a nistatinei (fig. 1).

Se constată că legea Lamber-Beer este respectată pentru domeniul de concentrație ales : 200—1 000 γ/ml nistatină.

Determinarea cantitativă a nistatinei din coprecipitatul de nistatină-polividonă 1 : 1

Pentru dozarea nistatinei din dispersia solidă cu polividona s-a utilizat principiul : metodei stabilite pe nistatină, după următoarea tehnică de lucru : la balanța analitică se cîntăresc probe în jur de 0,1000 g pulbere dispersie solidă nistatină-polividonă 1 : 1, se dizolvă într-un balon cotat de 50 ml, în D.M.F. și se completează la semn cu D.M.F., după care se continuă ca la trasarea curbei etalon, luîndu-se în lucru probe de soluție care să conțină o concentrație de nistatină în jur de 1 000 γ/ml. Rezultatele determinărilor sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Determinarea cantitativă a nistatinei din dispersia solidă cu polividona (1 : 1)

Număr probă	Cantitatea de nistatină-polividonă (1 : 1) g	Nistatină g/probă	Nistatină g%	Eroare față de medie
1	0,1023	0,0502	49,12	+0,04
2	0,1125	0,0553	49,18	+0,10
3	0,1005	0,0492	49,02	−0,06
4	0,1121	0,0549	49,98	−0,10
5	0,100	0,0491	49,10	+0,02

$n = 5$ $M = 49{,}08$; $S = 6{,}4 \cdot 10^{3}$; $S_m = 0{,}08$
$\alpha = 0{,}95$; $t\alpha = 2{,}78$; $A = 49{,}08 \pm 0{,}08$

Din analiza datelor furnizate de tabelul II se constată că dispersia solidă de nistatină-polividonă 1 : 1 conține o cantitate de antibiotic antifungic, în valoare medie de 49,08% față de valoarea 50% calculată teoretic, pentru realizarea raportului de coprecipitare 1 : 1.

Metoda de dozare spectrofotometrică stabilită pe substanță a fost aplicată la determinarea cantitativă a nistatinei din forme farmaceutice.

Determinarea cantitativă a nistatinei din comprimate orale (7)

Comprimatele orale realizate, care conțin forma de coprecipitat nistatină-polividonă 1 : 1, au concentrația de aproximativ 100 000 U.I., respectiv 0,05 g nistatină/comprimat, calculată teoretic.

Mod de lucru : se cîntăresc la balanța analitică probe de pulbere de comprimat, corespunzătoare unui conținut în substanță, în jur de 0,0500 g nistatină. Se aduc cantitativ într-un balon cotat de 50 ml, cu D.M.F. Se agită energic pentru dizolvarea nistatinei și se completează cu D.M.F. la semn. Soluția se filtrează prin hîrtie de filtru cantitativă, pentru separarea excipienților. Volume de 1—2 ml din această soluție servesc pentru determinarea conținutului în nistatină, după modul de lucru indicat la trasarea curbei de etalonare. În tabelul II sînt prezentate rezultatele obținute la dozarea nistatinei din comprimate, imediat după preparare.

Conținutul mediu în nistatină pe comprimat este de 0,0491 g, valoare foarte apropiată de cea teoretică : 0,05 g/comprimat. În tabelul III sînt prezentate rezultatele determinării în dinamică a conținutului de nistatină din comprimate, pe o perioadă de 12 luni. Se constată

că după 12 luni de la preparare conținutul în nistatină pe comprimat a scăzut la 0,0461 g, ceea ce reprezintă o valoare de 93,89% față de inițial.

Tabelul II

Determinarea cantitativă a nistatinei din comprimate

Număr probă	Cantitatea luată în lucru (pulbere de comprimat) g	Nistatină g/probă	Nistatină g/comprimat	Eroare față de medie
1	0,4781	0,0467	0,0492	+0,0001
2	0,4320	0,0418	0,0488	−0,0003
3	0,4892	0,0476	0,0491	—
4	0,4157	0,0403	0,0489	−0,0002
5	0,5024	0,0493	0,0495	+0,0004

$n = 5$ $\quad \alpha = 0,95$

$M = 0,0491$ $\quad t\alpha = 2,78$

$S = 7.5 \cdot 10^{-8}$ $\quad A = 0,0491 \pm 0,00024$

$S_m = 2,4 \cdot 10^{-4}$

Tabelul III

Dinamica conținutului în nistatină, din comprimate

Nr. crt.	Perioada determinărilor	Nistatină	
		g/comprimat	%
1	la preparare	0,0491	100
2	trei luni	0,0485	98,77
3	șase luni	0,0473	96,33
4	un an	0,0461	93,89

Sugestiv rezultatele sînt prezentate sub forma graficului din figura 2.

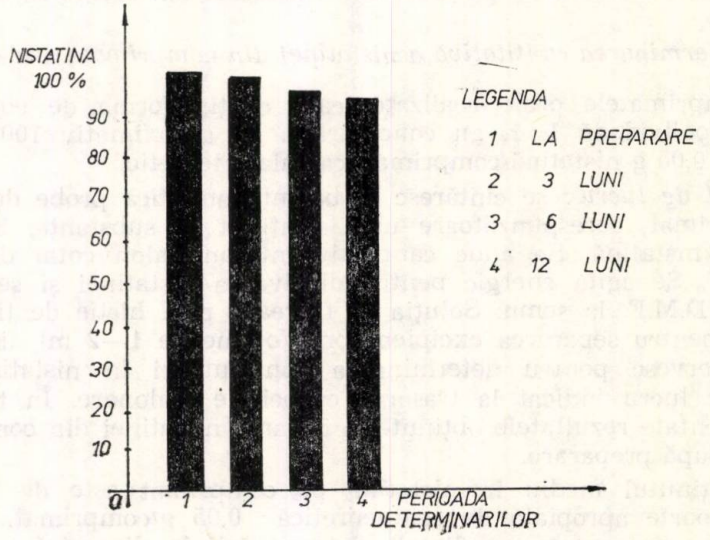


Fig. 2. — Dinamica conținutului în nistatină din comprimatele orale.

Determinarea cantitativă a nistatinei din colire (10)

Preparatele oftalmice studiate conțin forma de coprecipitat nistatină-polividonă 1 : 1, în concentrația terapeutică de 1,5 g%, ceea ce corespunde la 0,75 g% nistatină.

Mod de lucru : 2,0000 g colir se aduc într-un balon cotat de 25 ml și se completează la semn cu D.M.F. 2 ml din această soluție se prelucrează în continuare după modul de lucru indicat la trasarea curbei

Tabelul IV

Dinamica conținutului în nistatină, din colire

Nr. crt.	Perioada determinărilor	Nistatină	
		g/100 g colir	%
1	la preparare	0,748	100,00
2	1 zi	0,715	95,57
3	3 zile	0,664	88,71
4	7 zile	0,625	83,55
5	10 zile	0,423	56,55
6	30 zile	0,312	41,77

de etalonare. Rezultatele determinărilor sînt prelucrate statistic în tabelul IV și reprezentate grafic în figura 3.

Urmărindu-se dinamica degradării nistatinei din colire, în timp de 30 de zile se constată o activitate între 100—95,57% în primele zile.

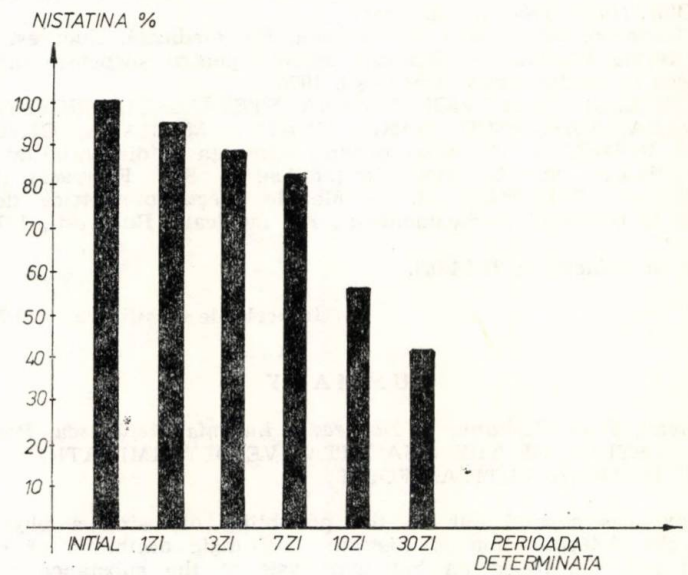


Fig. 3. — Dinamica conținutului în nistatină din colire.

Degradarea nistatinei decurge mai rapid în soluții decît în forme farmaceutice solide (comprimate orale), astfel că după 30 zile se găsește în proporție de 41,77%.

CONCLUZII

S-a studiat posibilitatea utilizării unei metode fizico-chimice de dozare a nistatinei, care are la bază hidroliza antibioticului antifungic cu hidroxid de sodiu, la cald ; nistatinolidul agliconic eliberat, galben, este extras în cloroform, după care se determină absorbanța spectrofotometric la $\lambda = 390$ nm.

Determinările sînt exacte și reproductibile, erorile fiind cuprinse în limitele admise.

Metoda de dozare spectrofotometrică furnizează indicații cu privire la degradarea nistatinei în timp, reacție însoțită de pierderea activității antifungice a antibioticului.

BIBLIOGRAFIE

1. CIOGA E., AVRAM L. — Medicamente chimioterapice, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1978, p. 524—526.
2. WALTER A. M., HEILMEYER L. — Antibiotika Fibel. Antibiotika und Chemoterapie, 1969, 3, 469.
3. * * * — Antibiotice (Iași), 1970, II, 35, 2, 469.
4. WARD M. D., SQUIB E. R., MORETON S. L., WIRAL L. K. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1975, 27, suppl. Dec., 59.
5. POPOVICI IULIANA, GAFIȚEANU ELIZA, ȘTEFĂNESCU EUGENIA — Rev. chim. (Iași), 1981, 32, 11, 1 059—1 062.
6. POPOVICI IULIANA, GAFIȚEANU ELIZA, VASILESCU MARIA, VASILIU IULIA, GHERASIM P., CLIPA V. — *Farmacia (Buc.)*, 1981, *XXIX*, 1, 19—24.
7. GAFIȚEANU ELIZA, POPOVICI IULIANA, ȘTEFĂNESCU EUGENIA, GROSU I., GHERASIM P., PETRAȘ EUGENIA, ULMER RODICA — *Rev. Med. Chir. (Iași)*, 1983, 1, sub tipar.
8. * * * — Farmacopeea română, ed. a IX-a, Ed. medicală, București, 1976.
9. * * * — Normă internă — „Nistatin pulbere pentru suspensie orală", Întreprinderea de medicamente, București, 1975.
10. GAFIȚANU ELIZA, POPOVICI IULIANA, ȘTEFĂNESCU EUGENIA, HRIȘCU ANIȘOARA, VASILESCU MARIA, VOITCU MARIANA, GHERASIM P., ULMER RODICA — Cercetări privind toleranța și disponibilitatea colirului cu nistatină-polividonă, Trimis la publicat la Rev. Farmacia (Buc.).
11. BALOESCU C., STERESCU M. — Metode spectrofotometrice de absorbție aplicate la controlul medicamentelor, Ed. medicală, București, 1978.

Articol intrat în redacție la 27.I.1983.

Indicele de clasificare : 615.779.95—014.4

SUMMARY

Iuliana Popovici, Eliza Gafițanu, V. Dorneanu, Eugenia Ștefănescu, Rodica Cuciureanu — STUDY OF THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF NISTATIN IN PHARMACEUTICAL FORM

A study was carried out on the possibility of using a physicochemical method for the determination of nistatin, antifungic antibiotic of the polyene class ; the method is based on hot hydrolysis of the substance with sodium hydroxide, the yellow released aglycon nistatinolid is extracted in chloroform and absorbancy determined spectrophotometrically at $\lambda = 390$ nm.

The determinations were accurate and reproducible the errors being within admissible limits.

The spectrophotometric method furnishes information concerning the degradation of nistatin with time, the reaction being accompanied by the loss of antifungic activity of the antibiotic.

Cercetări în clasa acizilor fosfonici

II. Derivați azoici ai α-(N-n-propilamino) o-hidroxibenzilfosfonatului de etil

Gh. Zuchi, V. Zotta, D. Jelescu

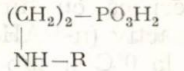
Facultatea de farmacie, I.M.F. București

REZUMAT *Lucrarea se referă la sinteza unor derivați azoici în vederea verificării, în continuare, a capacității de complexare și eventualei acțiuni farmacodinamice a compușilor organici cu grupări fosfonice. Rezultatele lucrărilor efectuate au fost concretizate în sintetizarea a 10 derivați azoici cu grupări -P(O) (OH) OC_2H_5 pe catena laterală, compuși necitați în literatură. S-au stabilit condițiile de lucru, randamentele și unele constante fizico-chimice. Structura a fost verificată prin analiza cantitativă de azot și fosfor și confirmată prin spectrogramele în I.R., U.V. și vizibil.*

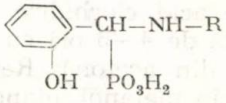
Azoderivați
Sinteză

Importanța derivaților sintetizați în clasa acizilor aminoalchilfosfonici în diferite domenii de activitate semnalată în ultimul timp a prilejuit apariția unor publicații în literatura de specialitate, atît în scopul studierii capacității de complexare cu diferiți ioni metalici, cît și în scopul testării acțiunii farmacodinamice.

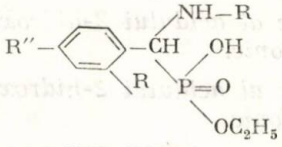
Acizii aminoalchilfosfonici conținînd grupe chelatizante de tipul :



au fost sintetizați pentru proprietățile lor complexante (1—3), structura acestora fiind, în unele cazuri, foarte puțin modificată. Giron-Forest D. a sintetizat compuși de forma :

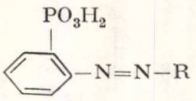


în care R ≡ — CH_3 (4—5), în timp ce alți autori au mărit radicalul pînă la patru atomi de carbon sau au introdus alți radicali pe nucleul benzenic. În felul acesta au fost sintetizați noi derivați cu formula generală :



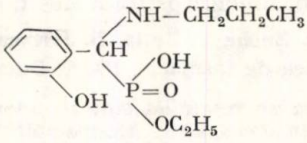
unde R = — C_2H_5 ; —C_3H_7 ; —C_4H_9 (n. izo)
R′ = —OH ; H
R″ = —$N(CH_3)_2$; H

sau de forma :



în care radicalul conţine grupări hidroxil fenolice sau carboxilicice în poziţia orto faţă de gruparea azo (6).

În această lucrare autorii şi-au propus obţinerea unor compuşi azoici derivaţi de la esterul monoetilic al acidului n-propilamino-o-hidroxibenzilfosfonic (PAHBF), în scopul studierii, în continuare, a capacităţii de complexare şi a acţiunii farmacodinamice :



Drept componentă aminică au fost utilizate anilina, o,m,p-hidroxianilina, o,m,p.-nitroanilina, acizii, o,m,p-aminobenzoici (tabelul I).

Structura compuşilor, dedusă prin sinteză, a fost verificată prin determinări cantitative de azot şi fosfor, iar analiza spectrală în infraroşu şi ultraviolet a confirmat formula moleculară a acestor derivaţi.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-fenilazo-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic

Se dizolvă 0,45 g (0,005 moli) anilină în 25 ml acid clorhidric 2 N, se răceşte pe gheaţă la 0°C şi se diazotează cu soluţie de azotit de sodiu 2% (25 ml). Se controlează pH-ul — care trebuie să fie acid — iar excesul de azotit se verifică cu hîrtie iodamidonată. Separat se dizolvă 1,45 g (0,005 moli) reactiv (n-PAHBF) în 50 ml soluţie de hidroxid de sodiu 2 N, se răceşte la 0°C şi sub agitare se adaugă soluţia sării de clorură de fenildiazoniu cu precauţie, pentru ca temperatura să fie menţinută între 0—5°C. Se continuă agitarea pe baia de gheaţă în 30 de minute, se filtrează şi soluţia azocolorantului rezultat se toarnă, sub agitare, peste o soluţie de acid clorhidric 2 N (50 moli). Precipitatul obţinut se filtrează, se spală de 4—5 ori cu cîte 10 ml apă, se usucă la 100°C şi se recristalizează din acetonă. Rezultă 1,20 g (Rdt. 63,50%), produs brun-roşcat, solubil în metanol, etanol, acetonă, soluţii de hidroxizi alcalini, greu solubili în apă, insolubil în cloroform, tetraclorură de carbon şi soluţii de acizi minerali.

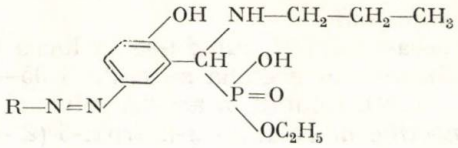
2. Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2'-hidroxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic.

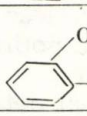
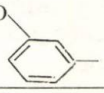
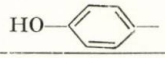
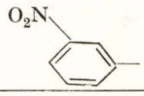
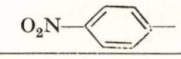
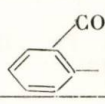
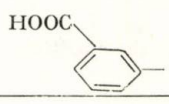
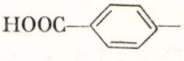
3. Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3'-hidroxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic.

4. Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4'-hidroxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic.

Tehnica de lucru este asemănătoare ; se folosesc 0,55 g (0,005 moli) amină, iar produşii se spală de 2—3 ori cu tetraclorură de carbon şi se

Tabelul I



Nr. crt.	R	G.M.	P.t°	N%		p%	
				calculat	găsit	calculat	găsit
1.		377,365	255°	11,13	11,25	8,20	8,70
2.		393,400	186°	10,70	10,20		
3.		393,400	210°	10,70	10,10	7,87	7,95
4.		393,400	226°	10,70	10,40		
5.		422,400	255°	13,30	13,85	7,33	7,70
6.		422,400	207°	13,27	13,00		
7.		422,400	234,5°	13,27	12,95		
8.		421,400	208°	9,97	9,64		
9.		421,400	220°	9,97	9,60		
10.		421,400	225°	9,97	9,61	7,35	7,31

recristalizează din acetonă. Se obțin 1,10—1,50 g (Rdt. 53,65—60,60%), produși colorați în roșu-brun, solubili în acetonă, metanol, etanol, soluții de hidroxizi alcalini, greu solubili în apă, insolubili în tetraclorură de carbon.

5. Esterul moncetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2'-nitrofenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic.

6. Esterul monocetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3'- nitrofenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic.

7. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4'-nitrofenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic.*

Se utilizează aceeași tehnică, luîndu-se în lucru 0,70 g (0,005 moli) amină. Prin recristalizare din acetonă se obțin 1,05—1,20 g (Rdt. 50—54%), produși brun-roșcați, solubili în aceiași solvenți.

8. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2'-carboxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic.*

9. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3'-carboxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic.*

10. *Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4'-carboxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic.*

Metoda de lucru este asemănătoare, acizii 2, 3, 4-aminobenzoici (0,7 g, 0,005 moli) dizolvîndu-se în 20 ml etanol 95%, peste care s-au adăugat 20 ml acid clorhidric 2 N. Produșii au aceleași solubilități, recristalizarea efectuîndu-se tot din acetonă. S-au obținut 1,20—1,35 g (Rdt. 54—62%) produși colorați în portocaliu-roșcat.

Asupra noilor compuși sintetizați s-au efectuat determinări de azot și fosfor, rezultatele încadrîndu-se în limitele admise de literatură. Studiul spectral în IR, UV și vizibil, care va face obiectul unor lucrări ulterioare, a confirmat structura propusă de autori.

CONCLUZII

S-au sintetizat 10 noi compuși azoici derivați de la α-N-n-propil-amino-o-hidroxibenzilfosfonatul de etil. Drept componentă aminică s-au folosit anilina, o,m,p-hidroxianilina, o,m,p-nitroanilina și acizii o,m,p-aminocarboxilici. Structura a fost verificată prin determinări cantitative de azot și fosfor și studii spectrale în IR, UV și vizibil.

BIBLIOGRAFIE

1. WOZNIAK M., NICOLE J. — *J. Chim. Analyt.*, 1971, 53, 512.
2. WOZNIAK M., NICOLE J. — *J. Chim. Analyt.*, 1972, 54, 147.
3. WOZNIAK M. — *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1972, 4 445.
4. GIRON-FOREST D. — Teză de doctorat, Lyon, 1970.
5. GIRON-FOREST D., THOMAS G. — *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1972, 296.
6. ZUCHI GH., MAVRODIN AL. — *Rev. Chim.*, 1975, *26*, 12, 986.

Articol intrat în redacție la 17.III.1982

Indicele de clasificare : 615.778.24—012

SUMMARY

Gh. Zuchi, V. Zotta, D. Jelescu — STUDIES IN THE CLASS OF PHOSPHONIC ACIDS. II. AMMONIA DERIVATIVES OF ETHYL-(N-n-PROPYL-AMINO)-o-(HYDROXY-BENZYLPHOSPHANATE)

The paper is concerned with the synthesis of certain azoic derivatives in view of the verification of the capacity for complexing, and eventually the parmacodynamic effects of organic compounds with phosphonic groups. The results of these studies are reflected in the synthesis of 10 azoic derivatives with, $-P(O)(OH)CO_2H_5$ on the lateral chains, which have not been previously mentioned in the specialized literature. Working conditions have been established, some physicochemical constants, and the output capacity. The structure was verified by quantitative analysis of nitrogen and phosphorus, and were confirmed by IR, UV and visible light spectrograms.

Cercetări spectrale în clasa acizilor fosfonici. IV. Studiul spectral în ultraviolet și vizibil al unor derivați azoici ai α-(N-n-propilamino)-o-hidroxibenzilfosfonatului de etil

G. Zuchi, D. Jelescu
Facultatea de farmacie, I. M. F. București

REZUMAT

S-a efectuat un studiu spectral în ultraviolet și vizibil asupra a 10 noi compuși azofosfonici care ne-a permis să concluzionăm că prin introducerea grupărilor cromofore —N=N—, —NO_2 structura compusului inițial (—N-n-PAHBF) este foarte mult afectată. Apar efecte batocrome generate de conjugarea p —π dintre aceste grupe și sextetul aromatic ; banda E_1 a benzenului de la 203,5 nm este deplasată la 215—217 nm. Banda de tip benzenoid (B) de la 254 nm este și ea deplasată pentru inelele substituite cu aceste grupe pînă la 270—277 nm, datorită tranzițiilor n—n. Aceleași efecte se observă și în domeniul vizibil, cînd lungimea de undă este deplasată batocrom pînă la 500 nm, în soluții alcaline, la compușii care au grupări cromofore în poziția* para *față de grupa azo.*

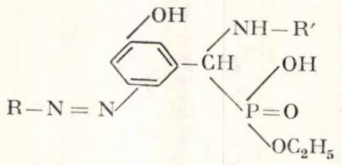
Azoderivați
Spectografie

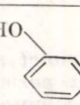
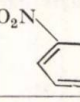
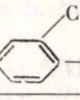
Pentru stabilirea influenței grupei azo asupra structurii unor derivați azoici ai acizilor aminoalchilfosfonici s-a efectuat un studiu spectral în ultraviolet și vizibil, în funcție de solvent și pH.

În această lucrare se vor discuta spectrele în UV și vizibil ale derivaților azoici obținuți prin cuplarea în mediu alcalin a α-(N-n-propilamino)-o-hidroxibenzilfosfonatului de etil cu sărurile de diazoniu ale următoarelor componente aminice : anilina, o, m, p-hidroxianilina, o, m, p-nitroanilina, și acizii o, m, p-aminobenzoici (1) tabelul I).

Reactivi și aparatură. S-au preparat soluții în apă distilată sau metanol de 95% cu concentrațiile cuprinse între $9{,}90.10^{-4}$ M — 1.10^{-3} M. Soluțiile apoase s-au obținut prin dizolvarea azocoloranților în 2 ml NaOH 0,1 N și completare cu apă distilată la 25 ml, iar cele alcoolice, prin simpla solubilizare în metanol de 95%. Citirile s-au efectuat la un spectrofotometru UV-VIS-Specord Zeiss-Jena, cu înregistrare automată în domeniul 51 000—13 000 cm^{-1}, în cuve de 1 cm, folosindu-se ca martori solvenții respectivi.

Tabelul 1



Nr.	R	R′	Denumirea
1		$-CH_2CH_2CH_3$	Esterul monoetilic al ac.2-hidroxi-5-fenilazo-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic
2		,,	Esterul monoetilic al ac.2-hidroxi-5-(2′-hidroxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic
3		,,	Esterul monoetilic al ac.2-hidroxi-5-(3′-hidroxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic
4		,,	Esterul monoetilic al ac.2-hidroxi-5-(4′-hidroxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic
5		,,	Esterul monoetilic al ac.2-hidroxi-5-(2′-nitrofenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic.
6		,,	Esterul monoetilic al ac.2-hidroxi-5-(3′-nitrofenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic.
7		,,	Esterul monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(4′-nitrofenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic.
8		,,	Esterul monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(2′-carboxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic.
9		,,	Esterul monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(3′-carboxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic.
10		,,	Esterul monoetilic al ac. 2-hidroxi-5-(4′-carboxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic

Spectrele electronice în ultraviolet

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-fenilazo-α--N-n-propilaminobenzilfosfonic în concentrația $4{,}95.10^{-5}$ M prezintă în soluție acidă o zonă de absorbție cuprinsă între 230—250 nm și un pic la 353,1 nm (prezent și în domeniul vizibil) (fig. 1, pct. a, b). În mediu alcalin absorbția apare între 260—280 nm cu o valoare medie la 277,7 nm

fig. 1, pct. c—f). Soluțiile alcoolice ($c = 4{,}96.10^{-5}$ M) prezintă un maximum de absorbție la 205,5 nm și altul mai aplatizat evaluat la 238 nm (fig. 1, pct. g).

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2′-hidroxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic în soluție alcalină are o zonă de absorbție cuprinsă între 294,1—333,3 nm, cu un maximum la 312,5 nm. Soluțiile slab acide (pH 6,4—7,4) au absorbția între 238—263,1 nm, în timp ce în mediu acid apre un efect hipsocrom, maximul de absorbție fiind la 250 nm. În metanol apar numai două valori, la 250 nm, și 294,1 nm.

Esterul monetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3′-hidroxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic evidențiază în mediu acid trei maxime de absorbție la 217,3 nm, 256,4 nm și 335,5 nm (care apare și în domeniu vizibil), iar în mediu alcalin numai două, la 264,5 nm și 344,8 nm pentru soluția cu pH 11,70. Valorile citite în soluție alcoolică de metanol 95% sînt următoarele : 208,3 nm, 251,2 nm și 344,8 nm.

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4′-hidroxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic se caracterizează printr-un maxim de absorbție la 250 nm și o zonă cuprinsă între 294,1—312,5 nm pentru soluțiile acide (fig. 2, pct. a—c), iar pentru cele alcaline zonele de absorbție sînt între 238—290 nm și 322,5—333,3 nm (fig. 2, pct. d—f). Soluțiile metanolice prezintă trei maxime de absorbție : la 205,3 nm, 250 nm, și 294,1 nm (fig. 2, pct. g).

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2'nitrofenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic are în mediu acid o zonă de absorbție cuprinsă între 238—263,1 nm, în timp ce în mediu alcalin se observă un efect batocrom, maximal de absorbție fiind la 277,7 nm.

În metanol de 95% s-au evaluat maxime de absorbție la 205,7 nm, 238 nm și 263,1 nm.

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3′-nitrofenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic prezintă în soluții acide o zonă cuprinsă între 212,7—227,2 nm, care se conturează într-un maxim la 282,4 nm pentru soluția cu pH 3,6, iar pentru mediul alcalin lungimea de undă este deplasată batocrom pînă la 285,7 nm. În metanol de 95% apar numai două maxime de absorbție, la 204 nm (cu un efect hipercrom) și la 274,7 nm (efect batocrom).

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4′-nitrofenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic are în soluție acidă o zonă de absorbție cuprinsă între 212,7—227,2 nm și un maxim bine conturat la 263,1 nm (fig. 3, pct. a, b), care în mediu alcalin se deplasează batocrom pînă la 289,8 nm (fig. 3, pct. c—e), iar în soluție alcoolică are o valoare intermediară ($\lambda = 277{,}7$ nm ; fig. 3, pct. f).

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(2′-carboxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic se caracterizează in soluție acidă prin aceeași zonă de absorbție cuprinsă între 217,3—227 nm, pentru ca în mediu alcalin efectul batocrom să fie redat prin deplasarea lungimii de undă pînă la 277,7 nm, iar în soluții de metanol 95% cele două maxime să se situeze la 207,4 nm (efect hipercrom) și 263 nm.

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(3′-carboxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic își grupează absorbțiile în următoarele zone : a) mediu acid : 212,7—222,2 nm, 217,7—219,2 nm și 250 nm ; b) mediu alcalin : valoarea de la 212,7 nm se aplatizează

foarte mult, apărînd o nouă zonă cuprinsă între 217,3—277,7 nm ; c) în alcool metilic : 208 nm, 250 nm și o zonă foarte largă între 217,3—238 nm.

Esterul monoetilic al acidului 2-hidroxi-5-(4′-carboxifenilazo)-α-N-n-propilaminobenzilfosfonic prezintă un maxim de absorbție în mediu acid la 259 nm, care se deplasează batocrom în soluții cu pH mai mare de șapte pînă la 284,9 nm (fig. 4, pct. a—d și e, f), iar în solvent organic apare un efect hipercrom la 263,1 nm (fig. 4, pct. g).

Spectrele electronice în domeniul vizibil

La compusul 1, care conține un nucleu fenil nesubstituit, apare un maxim de absorbție în mediu acid la 353,1 nm și o zonă între 400—454,5 nm pentru soluțiile alcaline, absorbția în metanol avînd efect batocrom față de aceea din mediu acid și un efect hipsocrom în raport cu aceea din soluții alcaline (fig. 1 a, pct. a, b ; c—f și g).

Derivații care conțin în molecula lor un hidroxil fenolic în pozițiile o, m, p (compușii 2, 3, 4) prezintă absorbții fără variații semnificative în soluții acide sau alcoolice (fig. 2 a, pct. a, b, c, g), acestea conturîndu-se în mediu alcalin la izomerii para substituiți, unde se pune în evidență un efect batocrom (fig. 2 a, pct. d—f).

Cînd în molecula aminei aromatice care a fost diazotată se află și grupa $-NO_2$ (compușii 5, 6, 7), se constată că maximele de absorbție suferă aceleași efecte batocrome în soluții alcaline la izomerii para substituiți, lungimea de undă fiind evaluată la 516,5 nm (fig. 3 a, pct. c, d, e) pentru soluțiile cu pH 11,60. Corelația se menține și în solvent organic, dar suferă un efect hipsocrom față de cele alcaline, lungimea de undă fiind de 476,1 nm.

De asemenea, derivații azoici care au o grupă -COOH evidențiază aceleași efecte batocrome în soluții alcaline (produșii 8, 9, 10), valorile fiind următoarele : 422,2 nm, 454,5 nm și 468,1 nm (fig. 4, a, pct. f).

Introducerea unor grupări auxocrome pe nucleul benzenic, donoare le electroni cum ar fi -OH, $-NN_2$, produce efecte batocrome datorită conjugării electronilor neparticipanți cu electronii sextetului aromatic, tranziția efectuîndu-se cu energii mai mici și absorbția va apărea la valori mai mari ale lungimii de undă. La fel, substituenții atrăgători de electroni ($-NO_2$, —COOH) produc deplasări batocrome a benzii corespunzînd tranziției $\pi - \pi^*$, efect ce se datorește extinderii sistemului cromofor prin conjugarea substituenților cu nucleul aromatic (2).

Posibilitatea conjugării cromoforului azo cu celelalte grupări (3, 4) determină apariția efectului batocrom în comparație cu anilina (care absoarbe la 230 nm și 280 nm) (5, 6), acidul benzoic (la 231 nm și 273 nm) și acizii o-aminobenzoic (la 216,5 nm, 248 nm și 327 nm), m-aminobenzoic (la 218,5 nm, 250 nm și 310 nm) și acidul p-aminobenzoic (226,5 nm și 270 nm) (7, 8).

Pozițiile maximelor de absorbție și intensitățile lor sînt determinate de natura, tipul efectelor mezomere ale substituenților și pH-ul soluțiilor. În mediu alcalin efectele batocrome sînt evidențiate în raport cu absorbțiile din mediu acid, absorbtivitățile molare confirmă acest lucru (tabelul, II).

CONCLUZII

S-a efectuat un studiu spectral în ultraviolet şi vizibil asupra a 10 noi compuşi azoici derivaţi de la esterul monoetilic a acidului propilamino-o-hidroxibenzilfosfonic.

În ultraviolet se pot face corelări cu compuşii de la care s-a pornit în sinteză, tranziţiile $\pi - \pi^*$ ale nucleului benzenic suferind efecte batocrome, mai pronunţate la izomerii parasubstituiţi şi în mediu alcalin.

În domeniul vizibil se remarcă acelaşi efect datorat conjugării p-π dintre grupele cromofore şi sextetul aromatic, efect observat şi în soluţii metanolice.

BIBLIOGRAFIE

1. ZUCHI GH., ZOTTA V., JELESCU D. — Farm. sub tipar.
2. POGANY I., BANCIU M. — Metode fizico-chimice în chimia organică, Ed. ştiinţifică, Bucureşti, 1972.
3. DOUB L., VANDENBELT J. B. — *J. Amer chem. Soc.*, 1949, 71, 2 414.
4. DOUB L., VANDENBELT J. B. — *J. Amer chem. Soc.*, 1955, 77, 4 535.
5. MUSIC J. F., MATSEN F. A. — *J. Amer chem. Soc.*, 1950, 72, 5 256.
6. ROBERTSON W. W., MATSEN F. A. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1950, 5 252.
7. ROBERTSON W. W., MATSEN F. A. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1950, 5 250.
8. DOUB L., VANDENBELT J. M. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1947, 69, 2 714.

Articol intrat în redacţie la 17.II.1982

Indicele de clasificare : 615.778.24

SUMMARY

Gh. Zuchi, D. Jelescu — SPECTRAL STUDIES IN THE CLASS OF PHOSPHONIC ACIDS. IV. A STUDY OF THE ULTRAVIOLET SPECTRUM, AND IN THE VISIBLE LIGHT SPECTRUM OF SOME AZOIC DERIVATIVES OF ETHYL ALPHA-(N-n-PROPYLAMINO)-O-HYDROXYBENZYLPHOSPHONATE

A spectral study in UV and in visible light was carried out on 10 new azophosphonic compounds allowing to conclude tht by the introduction of chromofore groups -N=N-, $-NO_2$ the structure of the initial compound (-N-n-PAHBF) is significantly modified. Bathochrome effects occur, generating by the conjugation of p-π between these groups and the aromatic sextet. The E_I band of benzene from 203.5 nm is displaced to 215—217 nm. The benzonoid type band at 254 is also displaced for the substituted rings with these groups up to 270—277 nm due to transitions $\pi - \pi^*$. The same effects are also noted in the visible spectrum, when the wavelength is displaced batochromatically to 500 nm in alkaline solutions in the compounds which have chromofore groups in the para position in relation to the azo group.

РЕЗЮМЕ

Г. Зуки, Д. Желеску — СПЕКТРАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КЛАССЕ ФОСФОНИЕВЫХ КИСЛОТ. IV. СПЕКТРАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В УЛЬТРАФИОЛЕТОВОМ ИЗЛУЧЕНИИ НЕКОТОРЫХ АЗОПРОИЗВОДНЫХ α(N—n ПРОПИЛАМИНО)-О-ГИДРОКСИБЕНЗИЛФОСФОНАТА ЭТИЛА

Авторы провели спектральное исследование в ультрафиолетовом излучении и невооружённым глазом 10 новых азофосфониевых производных и пришли к заключению о том, что, благодаря введению хромофорических групп —N=N—, $—NO_2$, структура начального производного (—N—n—PAHBF) очень значительно изменяется. Появляются батохромные эффекты, обусловливаемые сочетанием p—π между этими группами и ароматическим секстетом; полоска E_I бензоля от 203,5 nm перемещается к 215—217 nm. Полоска бензолевидного типа (*B*), в кольцах, замененных этими группами, также перемещается от 254 nm до 270—277 nm, благодаря превращению $\pi—\pi^*$. Такие же эффекты наблюдаются и невооруженным глазом, когда длина волны батохромно перемещается до 500 nm в щелочных растворах, что касается производных, у которых хромофорические группы находятся в положении *para* по отношению к группе азо.

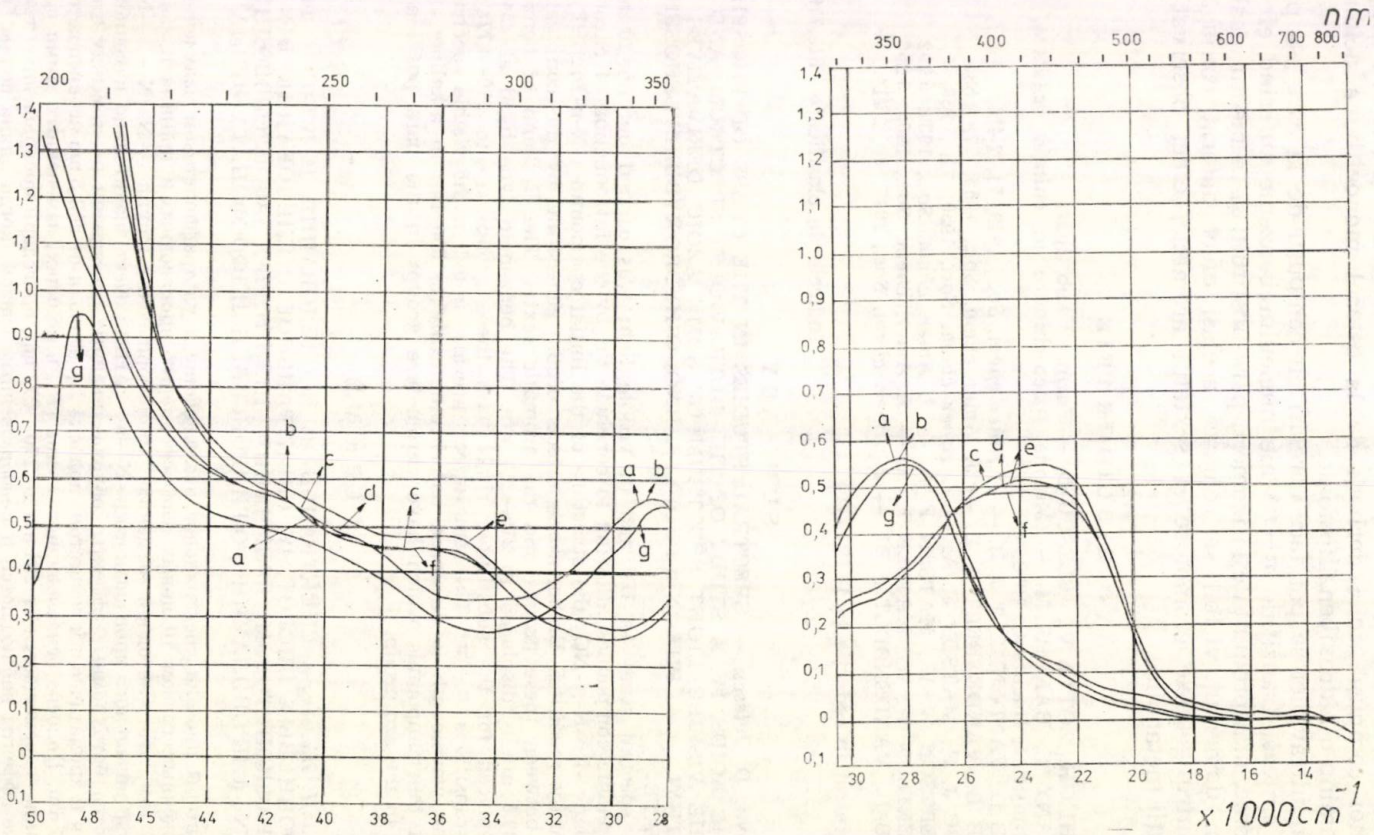


Fig. 1 şi 1 a. — Spectrul în UV şi vizibil pentru compusul 1 : a) pH 1,90 ; b) pH 3,10 ; c) pH 11,30 ; d) pH 11,50 ; e) pH 11,60 ; f) pH 11,70 ; g) CH_3OH 95%.

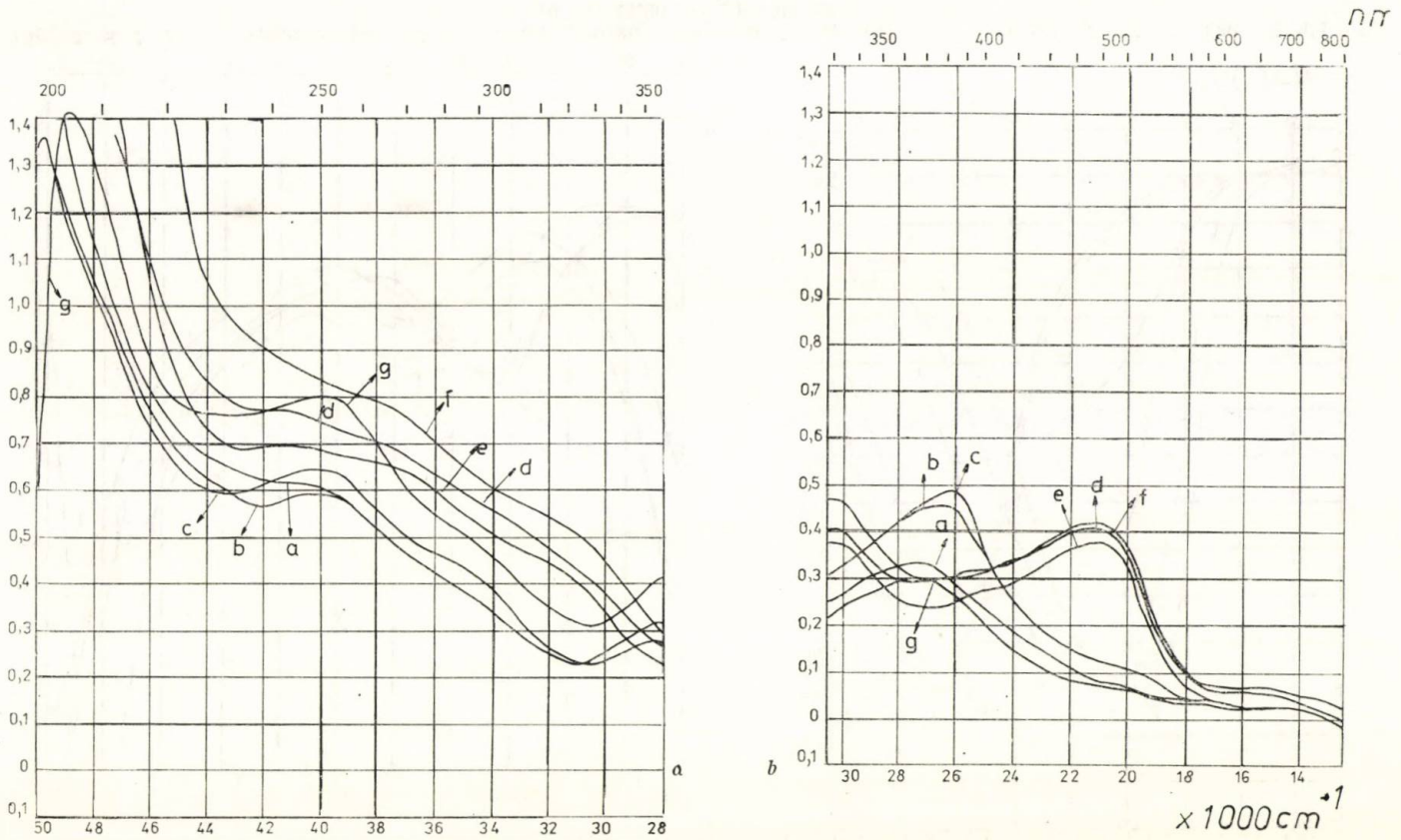


Fig. 2 și 2 a. — Spectrul în UV și vizibil pentru compusul 4 : a) pH 1,0 ; b) pH 2,30 ; c) pH 2,70 ; d) pH 10,80 ; e) pH 11,20 ; f) pH 11,60 ; g) CH_3OH 95%.

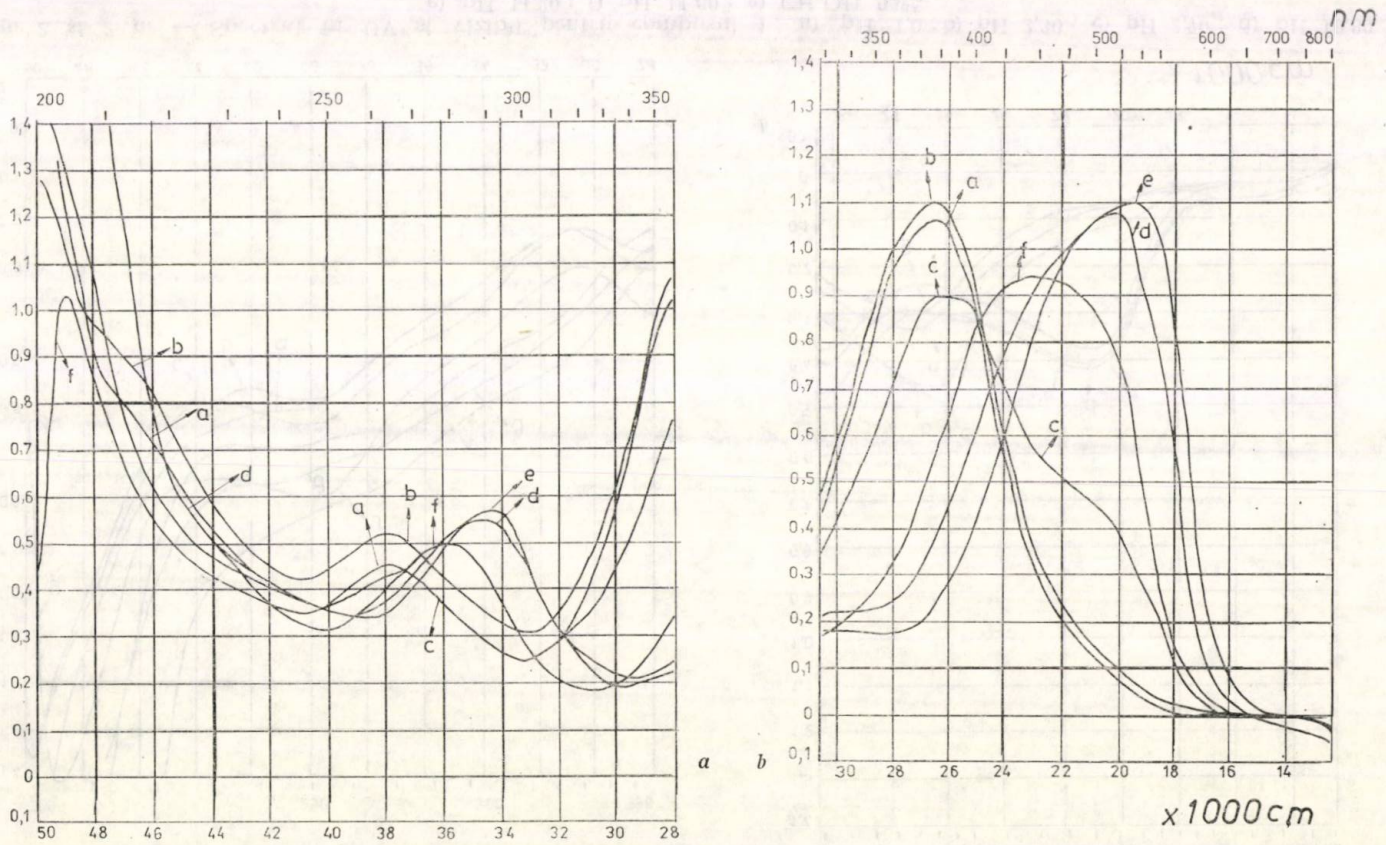


Fig. 3 și 3 a. — Spectrul în UV și vizibil pentru compusul 7 : a) pH 1,10 ; b) pH 2,0 ; c) pH 9,30 ; d) pH 9,70 ; e) pH 11,60 ; f) CH_3OH 95%.

Tabelul II

Extiinţiile molare specifice

Nr. crt.	G.M.	Concentr. iniţiale (25 ml)	Concentr. citite	Concentr. 1 ml.	Proba	pH	λ	A n	A sp		A n	A sp	λ	A n	A sp	λ	A n	A sp	λ	A n	A sp
1	377,39	a=0,00935/25 $C^0/_{00}$=0,374 g M=9,91 ·10^{-4}	$C^0/_{00}$ = 0,0187 g M=4,95 ·10^{-5} (H_2O)	1,87 ·10^{-5} g	a	1,90	232,5—250	0,54	28 877	353,1	0,56	29 946	—	—	—	353,1	0,56	29 946	—	—	—
					b	3,10	232,5—250	0,56	29 946	353,1	0,56	29 946	—	—	—	353,1	0,56	29 946	—	—	—
					c	11,30	238,0—263,1	0,52	27 802	277,7	0,46	24 598	—	—	—	—	—	—	400,0—454,5	0,49	26 203
					d	11,50	238,0—263,1	0,56	29 946	277,7	0,47	25 133	—	—	—	—	—	—	400,0—454,5	0,50	26 737
		b=0,00937 g $C^0/_{00}$ = 0,3748 g M = 9,93 ·10^{-4}	$C^0/_{00}$ = 0,0187 g M = 4,96 ·10^{-5} (CH_3OH 95 %)	1,87 ·10^{-5} g	e	11,60	238,0—263,1	0,54	28 877	277,7	0,48	25 663	—	—	—	—	—	—	400,0—454,5	0,52	27 807
					f	11,70	238,0—263,1	0,50	26 737	277,7	0,46	24 598	—	—	—	—	—	—	400,0—454,5	0,48	25 668
					g	CH_3OH	205,5	0,94	50 267	238,0	0,50	26 737	—	—	—	357,1	0,54	28 877	—	—	—
2	393,39	a = 0,00976 g $C^0/_{00}$ = 0,3904 g M = 9,92 ·10^{-4}	$C^0/_{00}$ = 0,01952 g M = 4,96 ·10^{-5} (H_2O)	1,952 ·10^{-5} g	a	2,2	250,0	0,56	28 717	277,7	0,40	20 512	—	—	—	333,3	0,35	17 948	—	—	—
					b	6,4	238,0—263,1	0,67	34 358	333,3	0,36	18 469	—	—	—	333,3	0,32	16 410	—	—	—
					c	6,8	238,0—263,1	0,62	31 794	333,3	0,28	14 358	—	—	—	333,3	0,18	9 230	—	—	—
					d	7,1	238,0—263,1	0,70	35 967	333,3	0,32	16 410	—	—	—	333,3	0,37	18 974	—	—	—
					e	7,4	238,0—263,1	0,66	33 846	333,3	0,32	16 410	—	—	—	333,3	0,36	18 461	—	—	—
		b = 0,00986 g $C^0/_{00}$ = 0,3994 g M = 1.10^{-3}	$C^0/_{00}$ = 0,01972 g M = 5 ·10^{-5} (CH_3OH 95 %)	1,972 ·10^{-5} g	f	9,4	—	—	—	333,3	0,42	21 538	—	—	—	333,3	0,38	19 487	—	—	—
					g	10,2	—	—	—	333,3	0,47	24 102	—	—	—	333,3	0,42	21 538	—	—	—
					h	CH_3OH	250,0	0,84	42 639	294,1	0,55	27 918	—	—	—	—	—	—	384,5	0,36	19 289
3	393,39	a = 0,00996 g $C^0/_{00}$ = 0,3984 g M = 1.10^{-3}	$C^0/_{00}$ = 0,01992 g M = 5.10^{-5} (H_2O)	1,992 ·10^{-5} g	a	1,8	217,3	0,86	43 216	256,4	0,53	26 663	335,5	0,70	35 175	349,6	0,71	35 678	454,5	0,42	21 105
					b	2,0	217,3	0,86	43 216	256,4	0,53	26 663	335,5	0,70	35 175	349,6	0,71	35 678	454,5	0,42	21 105
					c	3,1	217,3	0,86	43 216	256,4	0,53	26 663	355,5	0,70	35 175	349,6	0,71	35 678	454,5	0,42	21 105
					d	8,6	263,1	0,49	24 623	335,5	0,60	30 150	—	—	—	349,6	0,62	31 155	467,2	0,92	46 231
					e	11,10	264,5	0,66	33 165	335,5	0,75	37 688	—	—	—	349,6	0,76	38 190	476,1	0,94	47 236
					f	11,45	264,5	0,66	33 165	335,5	0,75	37 688	—	—	—	349,6	0,74	37 185	476,1	0,94	47 236
		b = 0,00988 g $C^0/_{00}$ = 0,3952 M = 1.10^{-3}	$C^0/_{00}$ = 0,01976 g M = 5.10^{-5} (CH_3OH 95 %)	1,976 ·10^{-5} g	g	11,60	264,5	0,66	33 165	335,5	0,75	37 688	—	—	—	349,6	0,81	40 703	454,5	0,96	48 241
					h	11,70	264,5	0,66	33 165	344,8	0,74	37 185	—	—	—	349,6	0,81	40 703	526,3	0,88	44 221
					i	CH_3OH	208,3	0,95	48 223	351,2	0,53	26 903	344,8	1,15	58 375	349,6	1,08	55 033	400,0	1,02	51 776
4	393,39	a = 0,00985 g $C^0/_{00}$ = 0,394 g M = 1.10^{-3}	$C^0/_{00}$ = 0,0197 g M = 5.10^{-5} (H_2O)	1,970 ·10^{-5} g	a	1,0	250	0,64	32 487	312,5	0,32	16 497	—	—	—	366,0	0,32	16 395	—	—	—
					b	2,3	250	0,58	29 441	312,5	0,30	15 228	—	—	—	366,0	0,29	14 720	—	—	—
					c	2,7	250	0,58	29 441	312,5	0,30	15 228	—	—	—	366,0	0,29	14 720	—	—	—
					d	10,80	238,0—243,9	0,76	38 832	285,7	0,66	33 502	312,5—333,3	0,44	22 335	—	—	—	458,7	0,41	20 812
		b = 0,00989 g $C^0/_{00}$ = 0,3956 M = 1 ·10^{-3}	$C^0/_{00}$ = 0,01978 M = 5 ·10^{-5} (CH_3OH 95 %)	1,978 ·10^{-5} g	e	11,20	238,0—290,0	0,88	44 932	312,5	0,72	36 548	312,5—333,3	0,50	25 380	—	—	—	458,7	0,42	21 319
					f	11,60	238,0—243,9	0,69	35 025	285,7	0,61	30 964	312,5—333,3	0,42	21 319	—	—	—	458,7	0,38	19 289
					g	CH_3OH	205,3	1,40	71 065	250,0	0,80	40 609	294,1	0,46	23 350	377,3	0,30	15 288	—	—	—
5	422,39	a = 0,01053 g $C^0/_{00}$ = 0,4212 g M = 9,97 ·10^{-4}	$C^0/_{00}$ = 0,02106 g M = 4,98 ·10^{-5} (H_2O)	2,106 ·10^{-5} g	a	2,20	—	—	—	263,1	0,53	25 238	—	—	—	357,1	0,52	24 644	—	—	—
					b	6,40	—	—	—	263,1	0,60	28 571	—	—	—	369,0	0,54	25 714	454,5	0,22	10 476
					c	6,80	—	—	—	263,1	0,55	26 190	—	—	—	372,8	0,49	23 333	454,5	0,26	12 380
					d	7,10	—	—	—	277,7	0,50	23 809	—	—	—	354,6	0,54	25 714	—	—	—
					e	7,40	—	—	—	277,7	0,65	30 952	—	—	—	372,8	0,48	22 857	454,5	9,30	14 285
		b = 0,01051 g $C^0/_{00}$ = 0,4204 g M = 9,95 ·10^{-4}	$C^0/_{00}$ = 0,02102 g M = 4,97 ·10^{-5} (CH_3OH 95 %)	2,102 ·10^{-5} g	f	9,80	—	—	—	277,7	0,42	20 000	250,0	0,53	25 238	—	—	—	447,6	0,51	24 285
					g	10,20	250,0	0,60	28 571	277,7	0,47	22 380	—	—	—	—	—	—	459,9	0,60	28 571
					h	CH_3OH	205,7	1,10	52 380	238,0	0,65	30 952	263,1	0,58	27 619	361,0	0,76	36 190	454,5	0,18	08 571
6	422,39	a = 0,01051 g $C^0/_{00}$ = 0,4204 g M = 9,95 ·10^{-4}	$C^0/_{00}$ = 0,02012 M = 4,97 ·10^{-5} (H_2O)	2,102 ·10^{-5} g	a	1,10	212,7—227,2	0,74	35 238	263,1	0,52	24 761	—	—	—	379,5	1,11	52 857	—	—	—
					b	2,60	212,7—227,2	0,74	35 238	263,1	0,48	22 857	—	—	—	379,5	1,07	50 952	—	—	—
					c	3,60	—	—	—	282,4	0,56	26 666	—	—	—	—	—	—	493	0,95	45 238
					d	9,00	—	—	—	285,7	0,52	24 761	—	—	—	—	—	—	493	0,97	46 190
					e	11,60	—	—	—	289,8	0,59	28 095	—	—	—	—	—	—	516,5	1,12	52 857
		b = 0,01051 g $C^0/_{00}$ = 0,4204 g M = 9,95 ·10^{-4}	$C^0/_{00}$ = 0,02102 g M = 4,97 ·10^{-5} (CH_3OH 95 %)	2,102 ·10^{-5} g	f	CH_3OH	204,0	1,1	52 380	274,7	0,51	24 285	—	—	—	—	—	—	413,2	0,94	44 761
7	422,39	a = 0,01053 g $C^0/_{00}$ = 0,4212 g M = 9,97 ·10^{-4}	$C^0/_{00}$ = 0,02106 g M = 4,98 ·10^{-5} (H_2O)	2,106 ·10^{-5} g	a	1,10	212,7—227,2	0,62	29 523	263,1	0,46	21 904	—	—	—	379,5	1,06	50 576	—	—	—
					b	2,00	212,7—227,2	0,76	36 190	263,1	0,52	24 761	—	—	—	379,5	1,09	51 904	—	—	—
					c	9,30	—	—	—	274,7	0,44	20 952	—	—	—	384,6	0,90	42 857	454,5—555	0,38	18 095
					d	9,70	—	—	—	285,7	0,56	26 666	—	—	—	—	—	—	490,1	1,02	48 571
					e	11,60	—	—	—	289,8	0,58	27 619	—	—	—	—	—	—	516,5	1,10	52 380
		b = 0,01065 g $C^0/_{00}$ = 0,4260 g M = 1 ·10^{-3}	$C^0/_{00}$ = 0,02130 g M = 5 ·10^{-5} (CH_3OH 95 %)	2,130 ·10^{-5} g	f	CH_3OH	204,0	1,03	48 358	277,7	0,50	23 809	—	—	—	—	—	—	476,1	0,93	44 285
8	421,40	a = 0,01052 g $C^0/_{00}$ = 0,4280 g M = 9,98 ·10^{-4}	$C^0/_{00}$ = 0,02104 g M = 4,99 ·10^{-5} (H_2O)	2,104 ·10^{-5} g	a	1,10	217,3—227,0	0,54	25 714	250,0	0,60	28 577	—	—	—	360,7	0,66	31 666	—	—	—
					b	2,20	217,3—227,0	0,56	26 666	250,0	0,60	28 577	—	—	—	360,7	0,74	35 238	—	—	—
					c	5,10	217,3—227,0	0,54	25 714	250,0	0,60	28 577	—	—	—	360,7	0,74	35 190	—	—	—
					d	9,00	208,0—251,2	0,52	24 761	—	—	—	—	—	—	—	—	—	454,5—461,0	0,24	11 428
		b = 0,01051 g $C^0/_{00}$ = 0,4204 g M = 1 ·10^{-3}	$C^0/_{00}$ = 0,02102 M = 5 ·10^{-5} (CH_3OH 95 %)	2,102 ·10^{-5} g	e	9,90	238,0—251,2	0,52	24 761	—	—	—	—	—	—	375,3	0,64	30 476	454,5—461,0	0,50	23 809
					f	11,50	—	—	—	277,7	0,52	24 761	—	—	—	—	—	—	422,2	0,72	34 571
					g	CH_3OH	204,7	1,16	55 238	250,0	0,66	31 428	—	—	—	364,9	0,71	33 809	416,6—510,2	0,35	16 666
9	421,40	a = 0,01054 g $C^0/_{00}$ = 0,4216 g M = 1 ·10^{-3}	$C^0/_{00}$ = 0,02108 M = 5 ·10^{-5} (H_2O)	2,108 ·10^{-5} g	a	1,10	212,7—222,2	1,12	53 333	—	—	—	—	—	—	357,1—454,5	0,24	11 428	—	—	—
					b	2,20	212,7—222,2	1,14	54 285	—	—	—	—	—	—	357,1—454,5	0,22	10 476	—	—	—
					c	5,10	212,7—222,2	1,06	50 238	—	—	—	—	—	—	357,1—454,5	0,22	10 476	—	—	—
					d	9,00	217,3—238,0	1,02	48 571	—	—	—	—	—	—	370,3	0,61	29 047	—	—	—
		b = 0,01052 g $C^0/_{00}$ = 0,4208 g M = 1 ·10^{-3}	$C^0/_{00}$ = 0,02104 g M = 5 ·10^{-5} (CH_3OH 95 %)	2,104 ·10^{-5} g	e	9,90	217,3—238,0	1,00	46 619	250,0	0,73	34 285	—	—	—	384,6	0,54	25 714	454,5	0,36	17 142
					f	11,50	—	—	—	277,7	0,62	29 761	—	—	—	—	—	—	454,5	0,66	31 428
					g	CH_3OH	217,3—238,0	1,04	49 523	303,0	0,34	16 190	250,0	0,72	34 285	362,0	0,65	30 952	416,6—454,5	0,40	19 047
10	421,40	a = 0,01055 g $C^0/_{00}$ = 0,4220 g M = 1 ·10^{-3}	$C^0/_{00}$ = 0,02110 g M = 5 ·10^{-5} (H_2O)	2,110 ·10^{-5} g	a	1,0	259,0	0,52	24 644	—	—	—	—	—	—	366,8	0,96	45 497	434,7—500,0	0,10	04 739
					b	2,0	259,0	0,47	22 274	—	—	—	—	—	—	366,8	0,96	45 497	434,7—500,0	0,10	04 739
					c	2,90	240,9—256,4	0,44	20 853	—	—	—	—	—	—	381,6	0,96	45 497	381,6—454,5	0,24	11 374
					d	5,80	240,9—256,4	0,40	18 597	284,9	0,28	13 270	—	—	—	378,7	0,81	38 388	400,0—476,1	0,58	27 619
		b = 0,01057 g $C^0/_{00}$ = 0,4228 g M = 1 ·10^{-3}	$C^0/_{00}$ = 0,02114 g M = 5 ·10^{-5}	2,114 ·10^{-5} g	e	8,90	266,5	0,44	20 853	284,9	0,41	19 431	—	—	—	416,6—426,1	0,91	43 127	434,7	0,90	42 654
					f	11,40	—	—	—	284,9	0,52	24 644	—	—	—	—	—	—	468,4	1,00	47 383
					g	CH_3OH	204,0	1,09	51 658	263,1	0,56	26 540	—	—	—	390,6	0,94	44 549	—	—	—

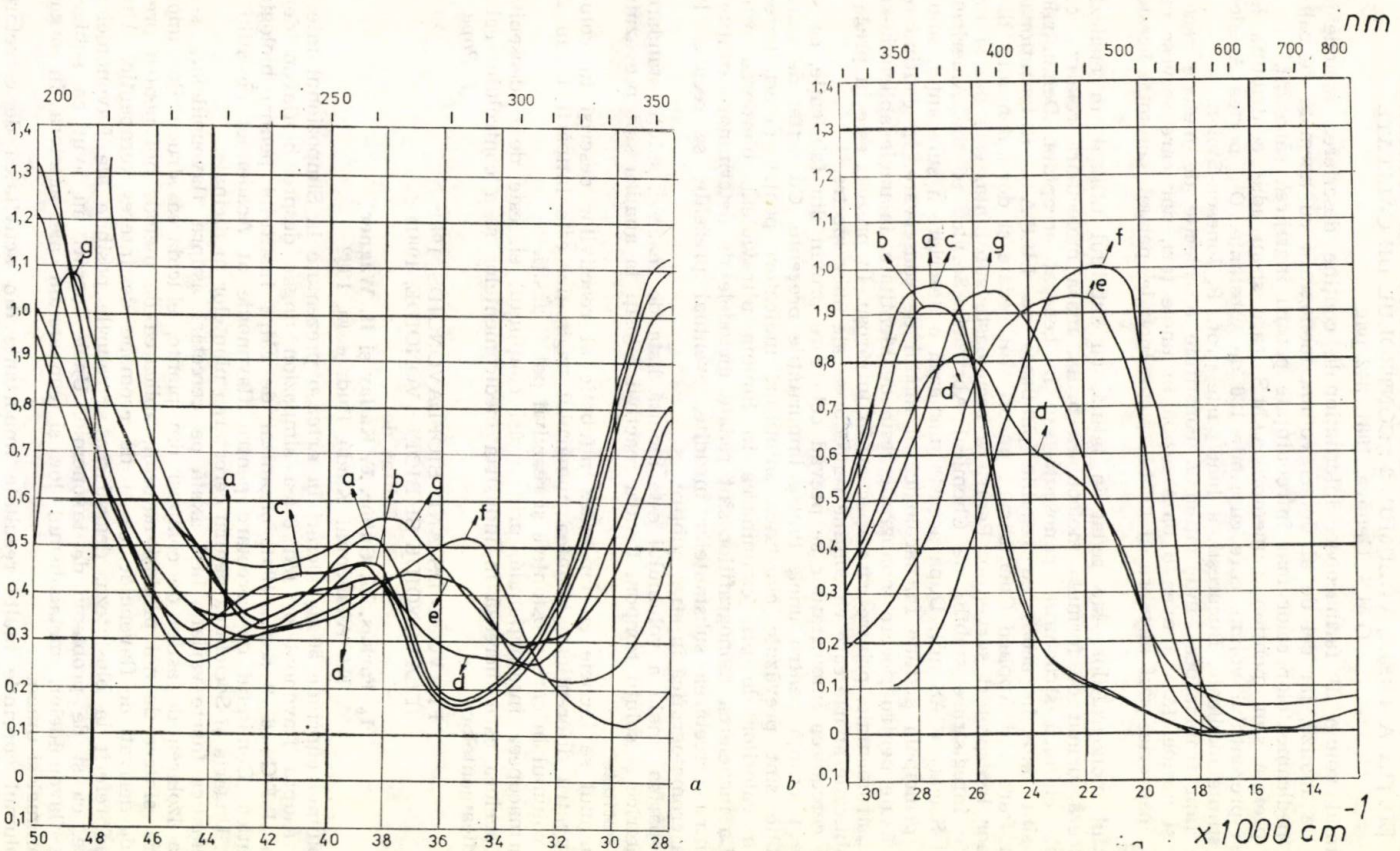


Fig. 4 şi 4 a. — Spectrul în UV şi vizibil pentru compusul 10 : a) pH 1,0 ; b) pH 2,0 ; c) pH 2,90 ; d) pH 5,80 ; e) pH 8,90 ; f) pH 11,40; g) CH_3OH 95%.

RECENZII

THE INTERNATIONAL PHARMACOPOEIA, THIRD EDITION. VOLUME 2. QUALITY SPECIFICATIONS (FARMACOPEEA INTERNAȚIONALĂ EDIȚIA A TREIA, VOLUMUL 2 : CONTROLUL DE CALITATE O.M.S. Geneva, 1981, 342 pag.

Primul volum al farmacopeei internaționale conține descrierea metodelor generale de analiză, iar cel de al doilea volum, monografii cu normele de calitate ale medicamentelor celor mai întrebuințate pentru îngrijirea sănătății.

În prefață sînt menționați membrii O.M.S. care și-au adus contribuția la redactarea prezentului volum, care cuprinde 126 de substanțe. Din partea Academiei de științe medicale, București, a luat parte prof. P. Ionescu-Stoian.

De fapt framacopeea internațională constituie o colecție de metode recomandate și norme, fără a avea o bază legală în unele țări, dar care servesc ca referință, însă orice stat membru al O.M.S. poate include, parțial sau total aceste prevederi.

Titlul monografiilor este redat în latină, cu subtitlul utilizat, în engleză sau franceză, urmat de formula moleculară brută, masa moleculară relativă, ca și formula chimică structurală cunoscută sau în general acceptată. Denumirile chimice sînt date în acord cu regulile publicate de I.U.P.A.C. (International Union of Pure and Applied Chemistry) ; uneori sînt redate și două denumiri din cauza unor interpretări survenite. Pentru a recunoaște substanța, este dat și un număr de înregistrare stabilit de Chemical Abstracts Service of the American Chemical Society (CAS nr.). După aceasta, urmează o descriere a substanței, solubilitatea, principala acțiune farmacologică și modul de conservare. În continuare sînt prevăzute pentru fiecare monografie teste de identitate, la unele aplicîndu-se metode instrumentale, printre care spectrul în infraroșu. În prezent este în pregătire o publicație aparte care va conține reproduceri ale unor spectre.

La cercetarea impurităților se prevăd cele care provin din fabricație, ca și limite de toleranță pentru unele dintre impuritățile prezente. Cu astfel de teste de puritate sînt prevăzute claritatea soluțiilor, indicatori pentru determinarea vizuală a valorilor de pH, examinarea în lumina ultravioletă, pierderea prin uscare. La încheierea monografiilor sînt redate metodele de determinare cantitativă. Pentru cercetarea substanțelor înrudite, eventual prezente, se recurge la aplicarea cromatografică în strat subțire.

În partea finală a volumului este inclusă lista de reactivi, soluții standard și volumetrice și soluții tampon. Pentru reactivii folosiți la analiză sînt prevăzute teste de puritate.

Volumul se încheie cu un index alfabetic al reactivilor descriși în volumul I ; pentru diferențiere, înaintea numărului paginației este întipărit 1 sau 2, indicînd volumul în care substanțele și reactivii pot fi găsiți.

Farmacopeea internațională, prin însăși conținutul ei, este de o deosebită utilitate acelora care lucrează în industria medicamentelor și a controlului calității medicamentelor.

I. Popa

FLAVONOIDS AND BIOFLAVONOIDS, 1981 (FLAVONOIDE ȘI BIOFLAVONOIDE, 1981)

Editat de

L. Farkas, M. Gábor, F. Kállay și **H. Wagner**

Ed. Akadémiai Kiadó, Budapesta, 1982

Volumul cuprinde 50 de lucrări *în extenso* prezentate la Simpozionul internațional asupra flavonoidelor (Al 6-lea simpozion ungar despre bioflavonoide), München, R.F.G., 6—9 sept., 1981, organizat de către Institutul pentru biologie farmaceutică, Comitetul de cercetare pentru flavonoide al Academiei de științe din R. P. Ungaria și Societatea pentru cercetarea plantelor medicinale.

Tematica foarte variată, însă axată pe cercetări asupra flavonoidelor, s-a referit la izolarea de astfel de compuși din plante, elucidarea structurilor unor flavonoide, sinteze de noi produși naturali, aplicarea de metode noi pentru prepararea de derivați de flavonoide, ca și de cromone de interes terapeutic. Alte teme s-au referit la biosinteza, degradarea și rolurile posibile ale flavonoidelor în plante, ca și de probleme de taxonemie. Unele lucrări au avut ca subiect acțiunile flavonoidelor, metabolismul lor și conversiuni ale acestora în organismul animal și uman.

Volumul cuprinde multe rezultate importante din activitatea de cercetare din ultimii 4—5 ani, ceea ce prezintă o importanță deosebită pentru cei care lucrează în domeniul plantelor medicinale.

I. Popa

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Д. Добреску, М. Иову, Аурелия Кристя, И. Муззафар — *И-аминометил бензил эфиры с аналгетическим действием* 65

С. Е. Леукуца, Р. Д. Поп, М. Кори, С. Тоадер, К. Полниченку, М. Божицэ — *Формулировка и биодоступность салицилата в таблетках с тампонированной ацетилсалициловой кислотой* 77

М. Некифор, Г. Дэнилэ — *Исследования в серии метилксантинов. Заметка III. Некоторые фармакологические свойства оксифилина, дипрофилина и 8-гидрозинотеофилина* 83

К. Мирчою — *Устойчивость дисперсных систем в присутствии веществ, активизирующих давление. I. Критическая стабилизующая концентрация* . 87

Г. Сучу, Лауренция Иля, И. Бан, В. Киорян, Н. Майер — *Исследование мазей против акне с лактобионатом эритромицина* 93

Анета Вербуцэ, Войкица Мурешан, Елена Войка — *Вклад в исследование биодоступности ряда таблеток, выпускаемых нашей индустрией медикаментов* 101

Ю. Попович, Е. Гафицану, В. Дорняну, Е. Штефэнеску, Р. Кучуряну — *Исследование о количественном определении нистатина в фармацевтических формах* 109

Г. Зуки, В. Зотта, Д. Желеску — *Исследования в классе фосфоновых кислот. II. Азоевые производные α-(И-п-пропиламино)-о-гидроксибензилэтилфосфоната* 115

Г. Зуки, Д. Желеску — *Спектральные исследования в классе фосфорных кислот. IV. Изучение в ультрафиолетовом и видимом спектре некоторых азойных производных α-(И-п-пропиламино)-о-гидроксибензил-этилфосфоната* . . . 119

Рецензии

Доклады

1984 JAN 05

SUMAR

Pag.

D. Dobrescu, M. Iovu, Aurelia Cristea, I. Muzzafar — *N-aminomethyl benzyl eteri cu acțiune analgezică* 65

S. E. Leucuța, R. D. Pop, M. Kory, S. Toader, C. Polnicencu, M. Bojiță — *Formarea și biodisponibilitatea salicilatului din comprimate cu acid acetilsalicilic tamponat.* 77

M. Nechifor, Gh. Dănilă — *Cercetări în seria metilxantinelor. Nota III. Unele proprietăți farmacologice ale oxifilinei, diprofilinei și 8-hidrazinoteofilinei* 83

C. Mircioiu — *Stabilitatea sistemelor disperse în prezența substanțelor tensioactive. I. Concentrația stabilizantă critică* 87

Gh. Suciu, Laurenția Ilea, I. Ban, V. Chiorean, N. Maier — *Cercetări asupra unor unguente antiacneice cu eritromicină lactobionat* . . .

Aneta Verbuță, Voichița Mureșan, Elena Voica — *Contribuții la studiul disponibilității unor comprimate preparate de industria noastră de medicamente* 101

Iuliana Popovici, Eliza Gafițanu, V. Dorneanu, Eugenia Ștefănescu, Rodica Cuciureanu — *Studii privind determinarea cantitativă a nistatinei din forme farmaceutice* 109

Gh. Zuchi, V. Zotta, D. Jelescu — *Cercetări în clasa acizilor fosfonici. II. Derivați azoici ai -(N-n-propilamino)-o-hidroxibenzilfosfonatului de etil* 115

Gh. Zuchi, D. Jelescu — *Cercetări spectrale în clasa acizilor fosfonici, IV. Studiul spectral în ultraviolet și vizibil al unor derivați azoici ai α-(N-n-propilamino)-o-hidroxibenzilfosfonatului de etil* . . . 119

Recenzii

Referate

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informația — c. 1505

41 500

Lei 10